ASSAINIR NETTOYER ACCÉLÉRER FERMER

UrgoCell Ag

Ag

Gamme URGO Argent

TECHNOLOGY TLC LIPIDO-COLLOÏD Ag

UrgoTul Ag

Ag

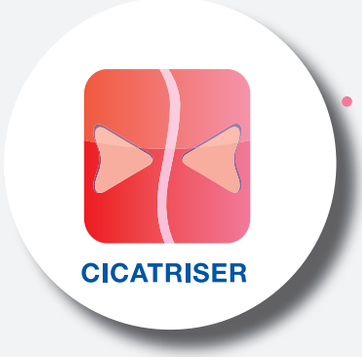
DOSSIER PRODUIT

URGO MEDICAL

Repères

Pour être sûr de choisir le pansement adapté et d'obtenir le meilleur résultat cicatriciel possible, utilisez les **Repères en cicatrisation Urgo Médical.**

Les Repères en cicatrisation d'Urgo Médical vous permettent d'identifier simplement l'objectif de traitement de chaque plaie et de choisir le pansement le plus adapté à votre patient.



en cicatrisation

La plaie présente un risque d'infection, elle est sale, fibrineuse, creuse ... ?
Il est nécessaire de préparer le terrain de la plaie pour installer les bases d'une bonne cicatrisation.

ASSAINIR

Assainir pour protéger la plaie
du risque d'infection et garantir un meilleur résultat cicatricel.

NETTOYER

Nettoyer en réalisant une détersion efficace
pour préparer la plaie à la cicatrisation.

La plaie est saine, encore exsudative, prête à l'épidermisation ?
Il faut désormais favoriser le processus cicatriciel pour offrir au patient un retour à une vie normale et le meilleur résultat fonctionnel et esthétique possible

ACCÉLÉRER

Accélérer le processus de cicatrisation
pour permettre une guérison plus rapide de la plaie.

FERMER

Assurer une reconstruction solide
pour réduire l'impact cicatricel et prodiguer au patient des soins indolores.

Édito

La contamination des plaies puis leur colonisation par multiplication des germes est sous contrôle permanent des défenses de l'hôte sans induire systématiquement d'effet préjudiciable au bon déroulement de la cicratisation.

Cependant, en cas de prolifération bactérienne excessive et prolongée, la plaie devient le siège d'une réaction inflammatoire dont la conséquence est la stagnation du processus cicatriciel et l'apparition d'un retard de cicatrisation.
Plusieurs mécanismes se conjuguent pour expliquer ce phénomène : la prolifération bactérienne induit une réaction inflammatoire de défense avec afflux de neutrophiles et de monocytes/macrophages secondairement responsables d'une augmentation de la protéolyse.

La traduction clinique de cette réaction locale est la majoration de l'exsudat qui, de initialement clair s'épaissit voire devient purulent, reflet de la lyse bactérienne locale, parfois nauséabond. La présence bactérienne de surface se traduit également par les signes classiques de l'inflammation : érythème péri-lésionnel volontiers oedémateux, à bien distinguer cependant d'une dermo-hypodermite extensive qui signerait l'infection vraie.

Il a été ainsi suggéré que la diminution de la charge bactérienne à la surface des plaies chroniques présentant des signes de colonisation importante pourrait relancer un processus cicatriciel bloqué par les conséquences néfastes de la réaction inflammatoire locale.

C'est dans cette optique que depuis plusieurs années, les sels d'Argent sont utilisés dans le traitement des plaies stagnantes fortement colonisées compte tenu de leurs propriétés à la fois antibactériennes et anti-inflammatoires locales. L'ion Argent possède en effet un large spectre d'action qui englobe la quasi-totalité des germes impliqués dans la colonisation des plaies chroniques ; l'argent est bactéricide avec un mécanisme d'action qui minimise le risque de sélection de mutants résistants. Enfin, l'argent est dépourvu de cytotoxicité préjudiciable au processus cicatriciel.

Pour l'ensemble de ces raisons se dessine actuellement un Consensus d'Experts pour préconiser le recours à l'ion Argent dans la prise en charge des plaies chroniques stagnantes présentant des signes inflammatoires évocateurs d'une charge bactérienne locale excessive malgré une prise en charge adaptée.

Cependant, aucune étude clinique jusqu'alors n'avait formellement démontré l'intérêt d'un pansement à base d'Argent sur le seul critère objectif qu'est l'amélioration de la vitesse de cicatrisation.
L'étude menée avec le pansement interface Lipido-colloïde **TLC-Argent** est la première étude contrôlée et randomisée comparant l'efficacité du pansement matriciel **TLC-Argent** au même pansement dépourvu d'ions Argent.

Les plaies incluses dans cette étude sont des ulcères veineux stagnants présentant à l'inclusion des signes cliniques évocateurs d'une réponse inflammatoire à une prolifération bactérienne excessive.
L'étude démontre que l'utilisation du pansement **TLC-Argent** permet de relancer le processus cicatriciel de ces ulcères grâce au contrôle par l'Argent de la charge bactérienne excessive et l'amendement des signes inflammatoires locaux.

Sommaire

- **TLC-Ag** : Descriptif et Caractéristiques générales p.6
- **L'ion Argent** : mode d'action antibactérien p.8
- **Études in vitro** de l'efficacité antibactérienne de l'interface TLC-Ag p.10
- **Études d'efficacité sur les biofilms bactériens** p.12
- **Étude Clinique comparative TLC Ag versus TLC neutre** p.14
- **Risque de résistance à l' Argent** p.22
- **Place de l'ion Argent** dans le traitement des plaies chroniques p.24
- **Gamme TLC-Ag** p.28
- **Bibliographie** p.32

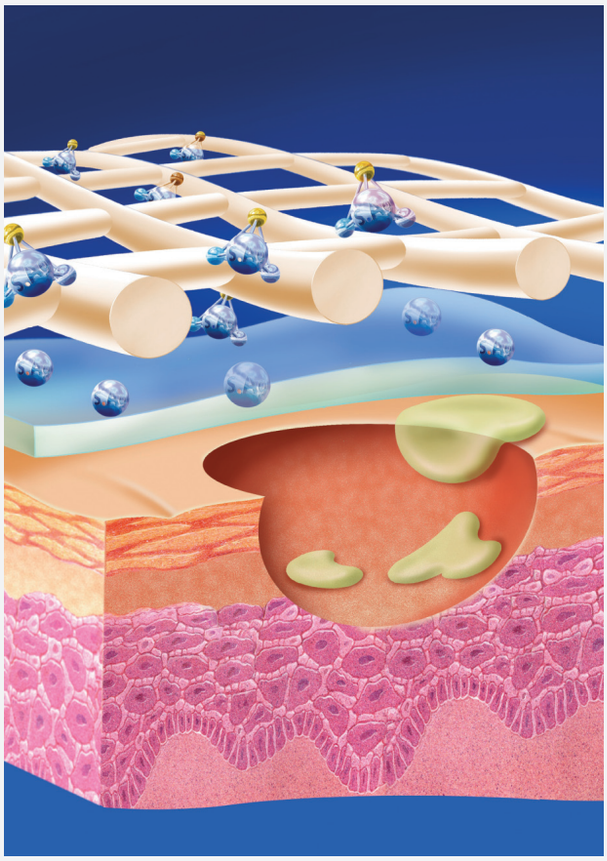
TLC-Ag : Descriptif et Caractéristiques générales

Composition et propriétés

L'interface **TLC-Argent** est une matrice lipido-colloïde anti-bactérienne non occlusive contenant un mélange de CarboxyMéthylCellulose dispersée dans un réseau lipophile de vaseline et associée au Sulfate d'Argent. Lors de la dissociation du sel d'Argent au contact des exsudats de la plaie, l'interface **TLC-Argent** se comporte comme un réservoir matriciel capable de libérer une concentration bactéricide d'ions Argent au contact de la plaie.

La libération progressive des ions Argent s'effectue en phase colloïdale afin d'assurer une efficacité antibactérienne continue par contact entre le pansement et les bactéries présentes.

Cet environnement colloïdal de contact permet la non-adhérence du pansement à la plaie et son retrait totalement indolore, un environnement humide favorable à la cicatrisation et l'espacement des renouvellements de pansement tous les 1 à 3 jours pour surveillance de la plaie.



Structure de la trame du pansement

La trame de l'interface **TLC-Argent** est une trame textile 100 % polyester à fils indéformables et continus, enduite de masse **TLC-Argent** pour une parfaite conformabilité du pansement à la plaie.

Le caractère indéformable de la maille et son ouverture permanente évitent tout risque de macération et d'enclavement du tissu de granulation dans le pansement.

Contrôle Bactérien et Plaies Exsudatives

Absorber, drainer et réduire la charge bactérienne à la surface de la plaie :

L'apparition de signes cliniques strictement locaux évocateurs d'une colonisation bactérienne excessive du lit de la plaie sous la forme d'une majoration inhabituelle d'un exsudat épais voire nauséabond associé à des signes inflammatoires locaux justifie le recours aux pansements absorbants à base d'Argent, en association aux autres méthodes visant à diminuer la charge microbienne locale : préparation et lavage de la plaie, détersion appliquée des dépôts fibrineux de surface. (cf p.24).

L'ion Argent : mode d'action antibactérien

L'ion Argent

L'argent ionisé (cation Ag^+) est l'un des plus puissants agents antibactériens, actif à concentration extrêmement faible (entre 0,0000001% et 0,00006%). Cette activité antimicrobienne rapide et bactéricide à concentration très faible (1,5µg/ml) est la conséquence d'un mécanisme d'action « multicible » en de nombreux sites bactériens, minimisant ainsi tout risque de sélection de germes mutants résistants.

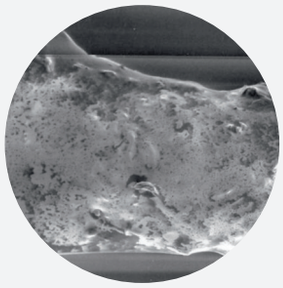
Le Sulfate d'Argent

Formule

• Le Sulfate d'Argent est un complexe argentique.
• Formule développée : Ag_2SO_4.

Propriétés physico-chimiques

• Le Sulfate d'Argent est un sel blanc, amorphe, se présentant sous la forme d'une poudre. Il est peu soluble dans l'eau (moins de 5,7g/l).

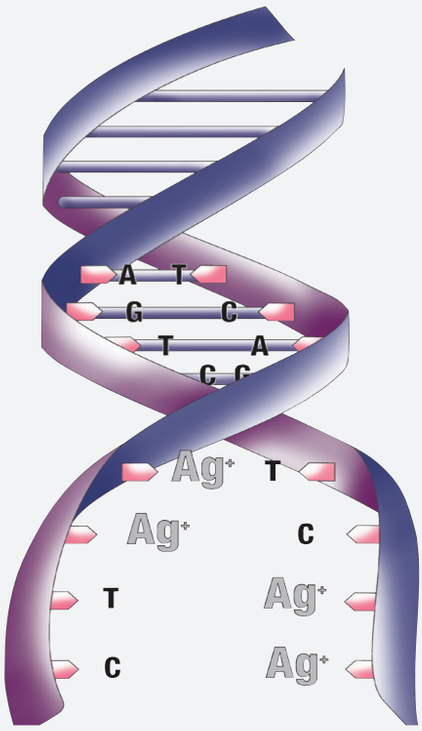


Vue microscopique de la gangue de CMC entourant la trame TLC

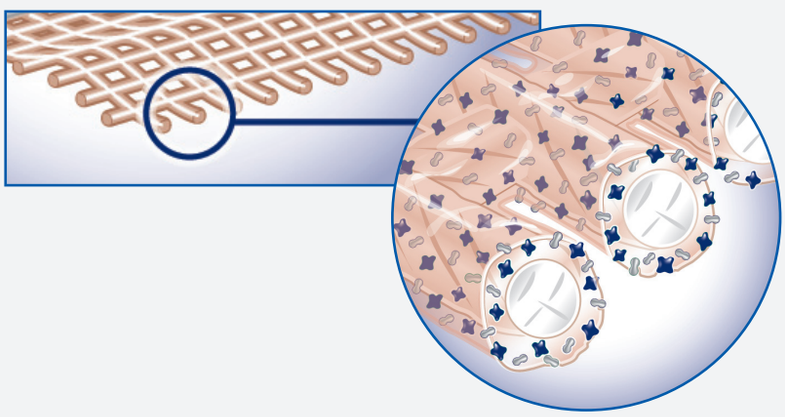
Libération de l'ion Argent et activité antibactérienne

• Le Sulfate d'Argent est un composé peu soluble qui ne peut franchir les membranes cellulaires et exercer une quelconque activité antibactérienne. L'activité antibactérienne n'apparaît que lors de la dissociation du sel d'Argent au contact des exsudats de la plaie selon les schémas page suivante.

• L'ion Ag^+ réagit rapidement avec l'ADN de la bactérie en se substituant aux atomes d'hydrogène reliant les deux azotes appartenant à deux bases se faisant face sur les chaînes de la molécule d'ADN de la bactérie.
Cette substitution par l'Argent bloque la duplication et la réplication bactérienne. La bactérie est alors incapable de se reproduire et la synthèse des protéines est bloquée.



La TLC-Ag

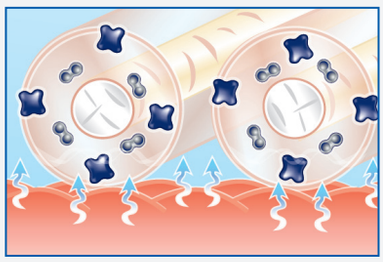


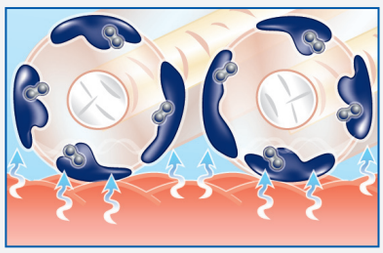
• Au contact des exsudats de la plaie, le Sulfate d'Argent se dissocie ($Ag_2 S0_4$g $2Ag^+ + S0_4^{2-}$) et libère l'ion Ag^+ alors que les particules de Carboxyméthylcellulose s'hydratent, gonflent pour former un film hydrocolloïdal de surface.

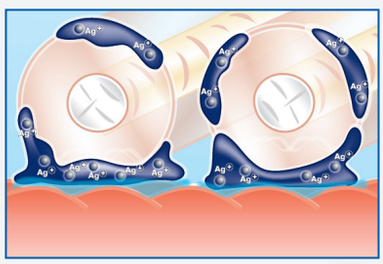
• Ainsi solubilisés, les ions Argent rejoignent la couronne lipido-colloïdale de l'interface sous une forme active à l'origine de leur activité anti bactérienne.

La libération d'ions Ag^+ à partir du Sulfate d'Argent et sa biodisponibilité à la surface du lipido-colloïde sont exsudat-dépendants.

Cette mise à disposition contrôlée de l'actif Ag^+ à la surface de l'interface TLC limite sa déperdition par relargage hors du pansement, garante d'une activité antibactérienne strictement de contact, constante et prolongée.







Études in vitro de l'efficacité antibactérienne de l'interface TLC-Ag

Introduction

L'activité antibactérienne de l'ion Ag^+ est connue depuis les travaux de Billroth en 1874 qui a été le premier à démontrer ses propriétés antibactériennes.
Depuis, de nombreux travaux ont validé son efficacité antibactérienne sur les germes les plus souvent impliqués dans la surinfection des plaies mais l'apparition de souches multirésistantes aux antibiotiques, d'abord cantonnées au milieu hospitalier, puis dorénavant de plus en plus souvent isolées en médecine de ville nécessite de réaliser des études d'activité contre ces germes.

But

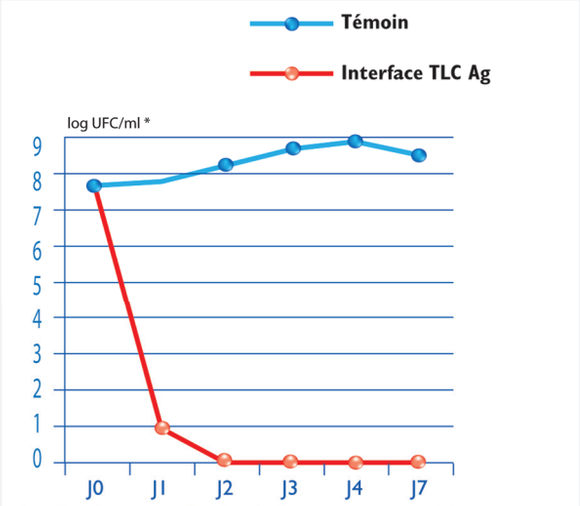
Déterminer les propriétés antibactériennes des pansements **TLC-Ag** sur la survie des bactéries référentes colonisant les plaies aiguës et chroniques ainsi que les souches résistantes aux antibiotiques :

Meticilline Resistant Staphylococcus Aureus (SARM), Staphylococcus Aureus Multi-Résistant (BMR), et Enterococcus faecalis Résistant à la Vancomycine (VRE).

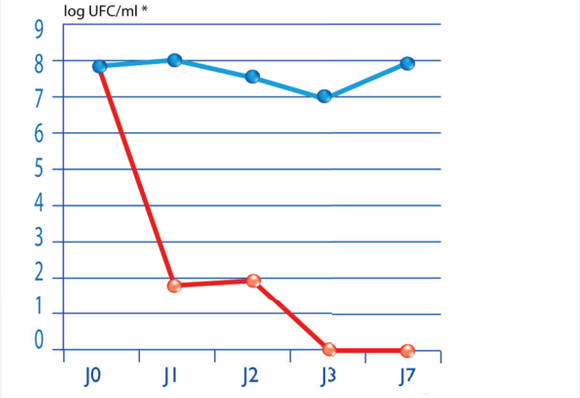
Méthode

Déterminer les courbes de survie des différents germes par rapport à la population observée avec un pansement témoin sans Argent.
Les échantillons de pansement sont inoculés d'une suspension bactérienne de 10^8 UFC (colonies formant unités) et incubées. Le nombre de bactéries survivantes est calculé quotidiennement jusqu'à J7.

Résultats

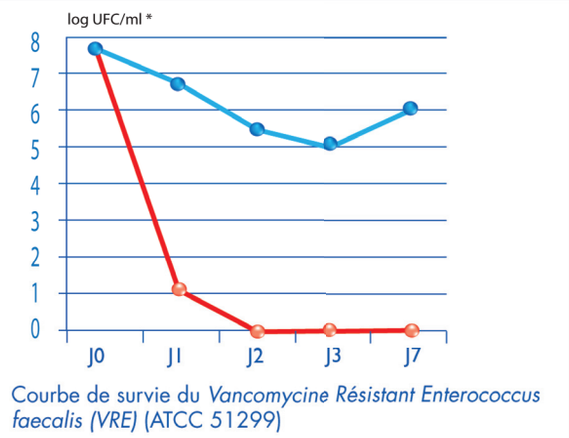


Courbe de survie du *Staphylococcus aureus Méti-Résistant (MRSA) (ATCC43300)*

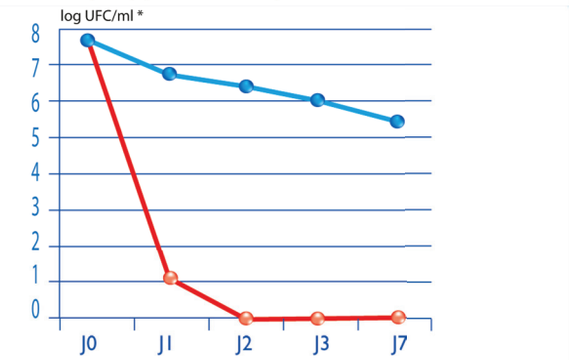


Courbe de survie du *Staphylococcus aureus (BMR)* (BAA-44)

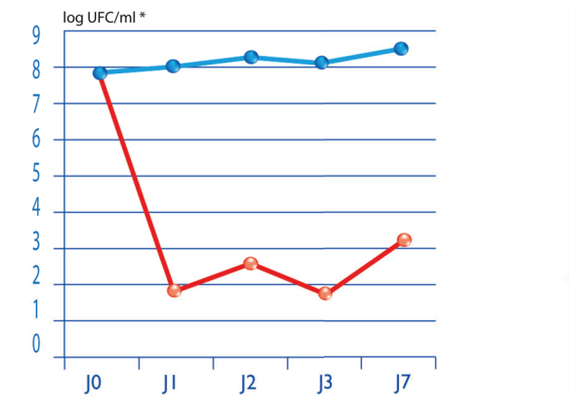
Courbe de survie du *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC9027)



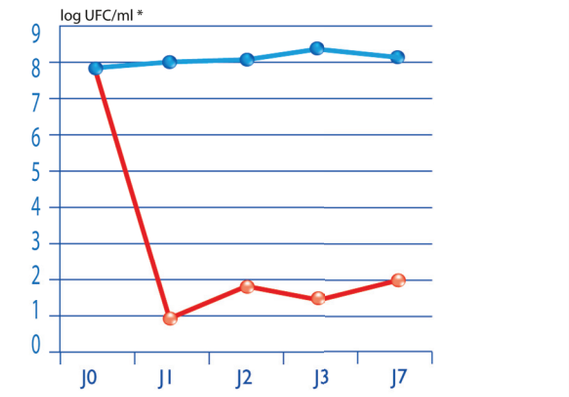
Courbe de survie du *Vancomycine Résistant Enterococcus faecalis (VRE)* (ATCC 51299)



Courbe de survie du *Streptococcus pyogenes* (ATCC 19615)



Courbe de survie de *Escherichia coli* (ATCC 8739)



Courbe de survie du *Candida albicans* (ATCC 10231)

Conclusion : L'étude des courbes de survie bacterienne montre clairement l'activité anti-microbienne de l'interface **TLC-Ag** versus le même pansement dépourvu d'argent. Dès J1 et pendant toute la durée de l'étude, la réduction du nombre d'UFC pour toutes les souches bactériennes étudiées est superieure à 10^5, permettant de conclure à l'efficacité antibactérienne de la **TLC-Ag** sur les germes testés.

* Etude Toxikon n° TE 09616

** Etude Biomatech n°12021F

Étude de tolérance et de toxicité

L'ensemble des études réalisées chez l'animal pour évaluer le risque toxicologique potentiel des pansements **TLC-Ag** a été conduit en conformité avec la norme ISO 10993-1. Le choix d'un produit, destiné à être utilisé chez l'homme, exige un programme d'évaluation structuré, afin d'assurer la sécurité du malade. Les pansements **TLC-Ag** sont des Dispositifs Médicaux entrant au contact d'une surface lésée et, selon la norme ISO 10993-1, doivent satisfaire aux tests suivants :

- recherche d'un effet cytotoxique,
- recherche d'un effet sensibilisant,
- recherche d'un effet irritant.

Test	Référence	Résultats
Cytotoxicité	ISO 10993-5	Cytotoxique***
Irritation Primaire Cutanée	ISO 10993-10	Irritant léger IPC = 0,5
Sensibilisation	ISO 10993-10	Non sensibilisant

*** La cytotoxicité est liée à l'effet antibactérien de l'Argent. Cet effet est local et limité dans le temps sans conséquence sur la vitesse de cicatrisation. Ces études permettent de conclure à la bonne tolérance des pansements **TLC-Ag**.

Étude d'efficacité sur les biofilms bactériens

Introduction

Les biofilms bactériens sont des agglomérats de bactéries adhérentes entre elles et à une surface inerte (sonde, cathéter) ou vivante (surface tissulaire irrégulière) et englobées dans une matrice protectrice polysaccharidique produite par la colonie bactérienne.

Les biofilms bactériens colonisent toute surface humide, telles que les plaies cutanées, à laquelle ils adhèrent fortement grâce à leur matrice pour se protéger de la phagocytose. De ce fait, les colonies bactériennes qui constituent un biofilm sont extrêmement résistantes aux antibactériens.

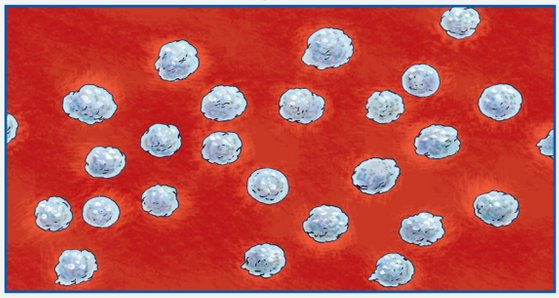
Biofilms et plaies chroniques

La plaie constitue un environnement favorable à la colonisation par des biofilms bactériens : surface humide favorisant l'adhésion, dépressions cryptiques entre les bourgeons, colonisation bactérienne par une flore permanente.
À la surface de la plaie, les biofilms bactériens entretiennent la colonisation chronique et une réaction de défense de l'hôte envers ces structures organisées qui se traduit par un retard de cicatrisation.
(Harisson-Balestra, 2003).

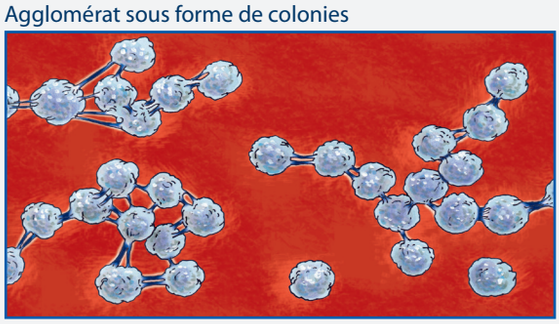
En cas de colonisation tissulaire, les bactéries induisent une infection de la plaie : les biofilms seraient impliqués dans 65% des infections de plaie.
(Bendouah, 2006).

Les espèces les plus fréquemment retrouvées dans ces biofilms sont Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis et Pseudomonas aeruginosa.

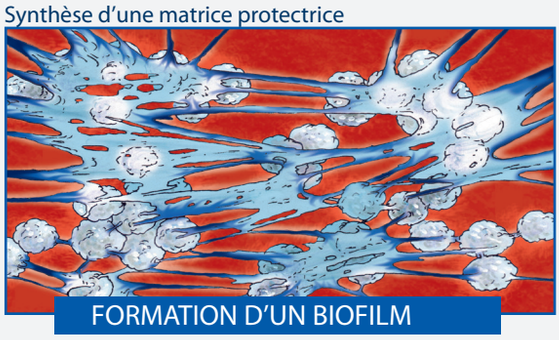
Adhésion bactérienne à la plaie



Agglomérat sous forme de colonies



Synthèse d'une matrice protectrice



FORMATION D'UN BIOFILM

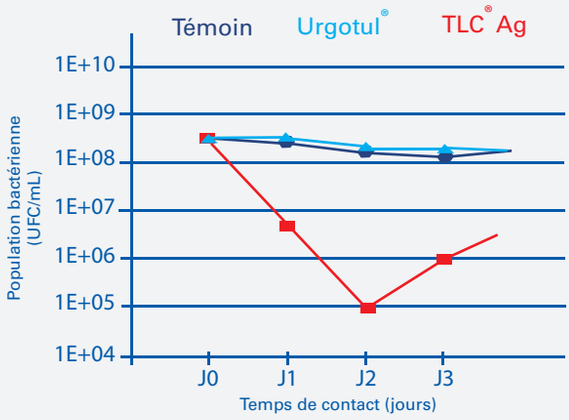
Objectifs de l'étude

• Démontrer l'efficacité des pansements **TLC-Ag** sur les biofilms bactériens de Staphylococcus aureus résistant à la méticilline (MRSA ATCC 43300).
• Étudier l'impact des pansements **TLC-Ag** sur la formation et la structure des biofilms par une technique de microscopie électronique à balayage (MEB).

Effet bactéricide des pansements TLC-Ag

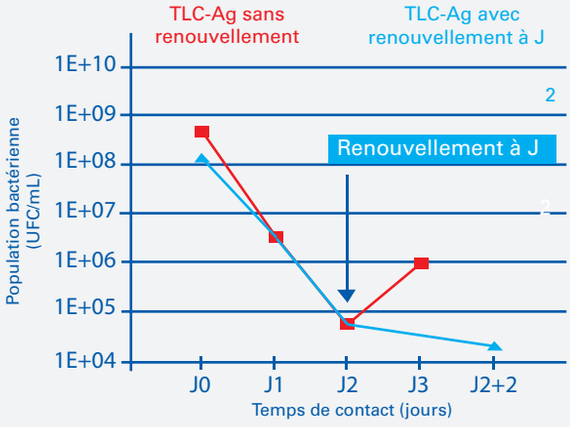
Test sur des biofilms de S. aureus âgés de 48h

- pas d'effet de la trame TLC neutre
- **effet bactéricide du pansement TLC-Ag** (destruction du biofilm à 99,95% après 2 jours de contact)



Test de renouvellement de pansement TLC-Ag après 2 jours de contact :

- effet bactéricide amélioré après renouvellement du pansement au bout de 2 jours

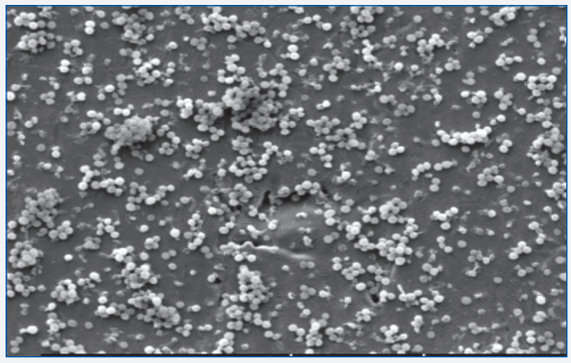


Impact des pansements TLC-Ag sur la formation et la structure des biofilms

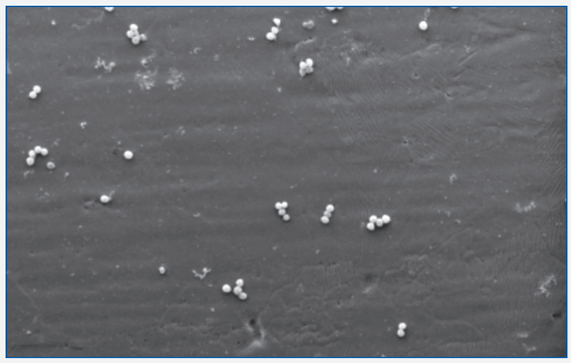
Effet déstructurant du pansement TLC-Ag sur le biofilm de S. aureus après 2 jours de contact :

- réduction forte de la colonisation du support
- pas de formation de réseau ni de structures 3D

BIOFILM SEUL



TLC-ARGENT : EFFET DESTRUCTURANT TOTAL



Cette étude a permis de valider in vitro **l'effet bactéricide des pansements TLC-Ag** sur des biofilms de S. aureus, souche fréquemment retrouvée dans le lit des plaies. La destruction de ces bactéries est de l'ordre de **99,95%**.

L'étude a aussi démontré l'intérêt du **renouvellement du pansement tous les 2 jours** afin d'obtenir une efficacité optimale des pansements.

La technique de microscopie électronique à balayage a permis de mettre en évidence**l'effet bactéricide de l'argent** contenu dans les pansements TLC-Ag ainsi que son **action déstructurante** sur la structure du biofilm.

Étude clinique comparative TLC-Ag versus TLC neutre

Évaluation de l'efficacité et de la tolérance de l'interface TLC-Argent versus l'interface TLC neutre dans le traitement des ulcères de jambe d'origine veineuse ou mixte présentant des signes évocateurs de colonisation bactérienne importante [62]

Coordinateur national : M^me^ Le Docteur Isabelle LAZARETH - Hôpital Saint Joseph - Service de Médecine Vasculaire - 185 rue Raymond Losserand - 75674 PARIS Cedex - France

Objectifs de l'étude

Objectif principal

L'objectif principal de cet essai a été d'évaluer de façon comparative l'efficacité de deux stratégies thérapeutiques, menées pendant une durée de huit semaines, sur des ulcères de jambe d'origine veineuse ou mixte à prédominance veineuse présentant des signes inflammatoires évocateurs de colonisation bactérienne importante. Ces deux stratégies thérapeutiques se déclinaient de la façon suivante :

- **une stratégie «séquentielle»** associant l'utilisation du pansement interface matriciel **TLC-Argent** pendant les quatre premières semaines de traitement, puis du pansement interface TLC neutre pendant les quatre semaines suivantes.
- **une stratégie « contrôle »** où le pansement TLC neutre était utilisé seul pendant une durée de huit semaines.

L'efficacité de ces deux stratégies thérapeutiques a été jugée sur **le critère principal de l'essai : la réduction de surface des ulcères traités au terme de la huitième semaine** du traitement avec les pansements à l'essai.

Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires fixés dans cet essai ont évalué :

- **L'évolution clinique** des plaies traitées basée sur l'examen clinique par le médecin investigateur.
- **L'évolution du score de colonisation bactérienne** intégrant les cinq signes cliniques suivants : douleur entre les renouvellements de pansements, érythème péri-lésionnel, oèdeme, exsudat abondant, plaie malodorante.
- **Le pourcentage de patients présentant à S8 une réduction de surface supérieure ou égale à 40% de la surface initiale.**
- **La tolérance locale** des produits à l'étude.
- **L'acceptabilité des produits** à l'étude, évaluée par le personnel paramédical (caractéristiques des soins) et par le patient (douleurs lors des soins et entre les renouvellements de pansements).
- **La fréquence des changements** de pansements.
- La tolérance biologique au traitement par le **dosage de l'Argent sanguin (argyrémie)** pour les patients recevant le pansement **TLC-Argent**.

Méthodes

Cet essai clinique est **un essai multicentrique de phase III, contrôlé**, randomisé, réalisé en ouvert en France dans 24 centres investigateurs associant des Services hospitaliers de Dermatologie et de Médecine Vasculaire et des Dermatologues et Angiologues libéraux.

Cet essai clinique a été mené en deux groupes parallèles et a inclus des patients suivis en ambulatoire ou hospitalisés en début d'étude puis suivis en ambulatoire, pendant une durée maximale de huit semaines.

Les patients du groupe « séquentiel » ont reçu le pansement interface **TLC-Argent** pendant 4 semaines suivi d'un relais par le pansement interface TLC neutre jusqu'à la fin de la huitième semaine de traitement.

Les patients du groupe « contrôle » ont reçu le pansement TLC neutre pendant la totalité des huit semaines de suivi.

Après information du patient de la nature de l'étude et obtention de son consentement éclairé écrit, puis la validation par l'investigateur des critères d'inclusion et de non-inclusion, les patients inclus dans l'étude ont été suivis à rythme hebdomadaire jusqu'à la 4ème semaine de traitement (S4), puis toutes les deux semaines jusqu'à S8.

2ème Prix Catégorie «Best Original Research»

Awards Journal of Wound Care

Critères d'inclusion

- Patient majeur ayant donné son consentement éclairé écrit.
- Patient pouvant être suivi par la même équipe investigatrice pendant les huit semaines de traitement.
- Patient acceptant de porter quotidiennement une compression veineuse associée au pansement à l'essai.
- Ulcère de jambe présentant **au moins trois** des cinq caractères suivants :
  - **douleur** entre deux changements de pansements
  - **érythème péri-lésionnel**
  - **œdème périphérique**
  - **exsudat abondant**
  - **plaie malodorante**
- Ulcère de surface comprise entre 5 cm^2 et 40 cm^2.
- Ulcère dont l'ancienneté est comprise entre 2 et 24 mois.
- Ulcère de jambe veineux ou mixte à prédominance veineuse (index de pression systolique ≥ 0,8).

Critères de non inclusion

> **Liés au patient :**

- Patient ayant reçu une antibiothérapie par voie générale dans la semaine précédant son inclusion dans l'essai.
- Patient présentant une pathologie grave pouvant faire craindre une sortie d'essai avant les huit semaines de traitement.
- Patient présentant une lésion néoplasique évolutive traitée par radiothérapie ou chimiothérapie.
- Patient traité par immuno-suppresseurs ou corticoïdes à fortes doses.
- Patient ayant subi, dans les deux mois précédant son inclusion, un geste chirurgical en rapport direct avec son insuffisance veineuse chronique.
- Patient ayant présenté, dans les trois mois précédant son inclusion, une thrombose veineuse profonde.
- Patient présentant une hypersensibilité connue à la CarboxyMethylCellulose ou à l'un des pansements à l'essai.

> **Liés à l'ulcère de jambe :**

- Érysipèle justifiant d'une antibiothérapie générale
- Ulcère relevant d'un traitement chirurgical ou pour lequel une intervention est prévue dans les huit semaines suivant l'inclusion
- Ulcère cancérisé

Analyse statistique

L'analyse statistique de cette étude a été réalisée par une société indépendante des Laboratoires URGO, conformément au plan d'analyse statistique défini et approuvé par les différents intervenants de l'étude.

Le calcul de la taille de l'échantillon a pris comme hypothèse une différence de 15 points (15%) en faveur de la stratégie séquentielle sur le pourcentage de réduction des plaies à S8 avec un risque **α** à 5% et une puissance à 80%.

Ceci conduit à un nombre total de 96 patients, répartis de façon égale dans chaque groupe.

L'analyse d'efficacité a été conduite en intention de traiter (ITT), incluant tous les patients randomisés ayant reçu au moins un soin avec l'un des traitements à l'étude et ayant eu au moins une évaluation post-inclusion.

Pour les patients sortis de l'étude avant S8, l'analyse a pris en compte la dernière valeur de la surface de la plaie pour la reporter jusqu'à S8 selon la technique du LOCF (Last Operation Carried Forward), quelle que soit la raison de la sortie prématurée de l'essai.

Les méthodes statistiques utilisées pour la comparaison des deux stratégies thérapeutiques ont été les suivantes :

- tests t de Student pour les variables continues
- test du chi2 pour les variables qualitatives (ou test exact de Fisher en cas d'effectifs estimés faibles)
- test du chi2 de Mantel-Haenszel pour les variables ordinales

Les variations intra-groupes ont été effectuées par le test de Student apparié pour les variables continues.

Résultats

Description de la population à l'inclusion :

Cent deux patients ont été inclus et suivis dans cette étude clinique : 52 patients dans le groupe séquentiel TLC-Argent et 50 patients dans le groupe contrôle TLC neutre.

Données démographiques et principales caractéristiques des ulcères à l'inclusion

	Groupe Séquentiel TLC-Argent (n=52)	Groupe Contrôle TLC-neutre (n=50)	TOTAL (n=102)
Sexe (M/F)%	30,8 / 69,2	30 / 70,0	30,4 / 69,6
Age (ans)	76,6 ± 10,2	72,8 ± 12,9	74,7 ±11,7
IMC (Kg/m^2)	29,6 ± 8,2	27,8 ± 6,2	28,7 ± 7,3
Antécédents de Phlébite	30,8%	34,0%	32,4%
Diabète	17,3%	20,0%	18,6 %
Patients vus en consultation	71,2%	70,0%	70,6%
Étiologie de l'ulcère : • post variqueux • post phlébitique • mixte	 65,4% 21,2% 13,5%	 64,0% 22,0% 14,0%	 64,7% 21,6% 13,7%
Caractère récurrent de l'ulcère	65,4%	64,0%	64,7%
Ancienneté de l'ulcère (mois) Médiane	11 ± 8,2 9,5	10,5 ± 7,8 9	10,8 ± 8 9
Surface initiale de l'ulcère (cm^2)	22,4 ± 20,5	17,5 ± 14,44	20 ± 17,8
Médiane	16,3	12,7	14,6
Stagnation ou Aggravation sous traitement antérieur	80,8%	78,0%	79,4%
Signes cliniques de colonisation batérienne importante : • douleur entre soins • érythème péri-lésionnel • oedème • plaie malodorante • exsudat abondant	 88,5% 84,6% 75,0% 59,6% 75,0%	 80,0% 84,0% 62,0% 36,0% 80,0%	 84,3% 84,3% 68,6% 48,0% 77,5%
Score Clinique (sur les 5 signes précédents (moyenne et SD))	3,84 ± 0,78	3,40 ± 0,57	3,63 ± 0,72

À l'inclusion, il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes de traitement en ce qui concerne leurs caractéristiques et leurs antécédents, à l'exception du score clinique de colonisation bactérienne, significativement plus élevé dans le groupe **TLC-Argent** que dans le groupe contrôle (3,84 versus 3,40. p = 0.0032).
La population incluse est majoritairement féminine (69,6%) et se caractérise par une forte proportion de patients âgés (en moyenne 74,7 ans) en surcharge pondérale (IMC = 28,75 Kg/m^2). Les ulcères à l'étude sont d'origine veineuse ou mixte à prédominance veineuse (64,7% post variqueux, 21,6% post phlébitique et 13,7% d'origine mixte avec un IPS ≥ 0,8).Lors de l'inclusion, ces ulcères présentaient des signes évocateurs d'une colonisation bactérienne suffisamment importante pour entraîner des signes inflammatoires locaux : douleur entre deux renouvellements de pansements, érythème péri-lésionnel, œdème, exsudat abondant et plaie malodorante.
La combinaison de plusieurs de ces signes est évocatrice de réaction inflammatoire locale secondaire à une contamination bactérienne importante, dont il est reconnu qu'elle induit un retard de cicatrisation.

A l'inclusion, les ulcères sont de surface étendue (moyenne de 20 cm^2), de 10,8 mois d'ancienneté en moyenne, récurrents pour 64,7% d'entre eux, d'évolution stagnante ou en aggravation pour 79,4 % d'entre eux malgré des soins appropriés en Services Spécialisés et le port d'une compression veineuse dans 86% des cas.

Critère principal :

Réduction de la surface des plaies au terme du suivi

Les surfaces des ulcères ont été reportées par le médecin investigateur sur un relevé planimétrique à une fréquence hebdomadaire pendant les 4 premières semaines de suivi puis toutes les deux semaines jusqu'à S8. En fin d'essai, ces surfaces ont fait l'objet d'une lecture digitalisée pour une exploitation statistique des résultats.

Réduction de surface absolue des ulcères au cours du suivi (cm^2)

Au terme des 4 premières semaines de traitement, la surface des ulcères (valeur médiane) a régressé de 4,2 cm^2 dans le groupe **TLC-Ag** versus 1,1 cm^2 dans le groupe contrôle.
Cette différence est significative (p = 0.0223).

Au-delà de la 4ème semaine de traitement, après relais du pansement **TLC-Ag** par le pansement TLC neutre dans le groupe séquentiel, la réduction de surface se poursuit dans le groupe préalablement traité par le pansement **TLC-Ag**, à l'inverse de ce qui est observé dans le groupe contrôle. Au terme du suivi, la surface des ulcères (valeur médiane) a régressé de 5,9 cm^2 dans le groupe séquentiel versus 0,8 cm^2 dans le groupe contrôle (p = 0.002).

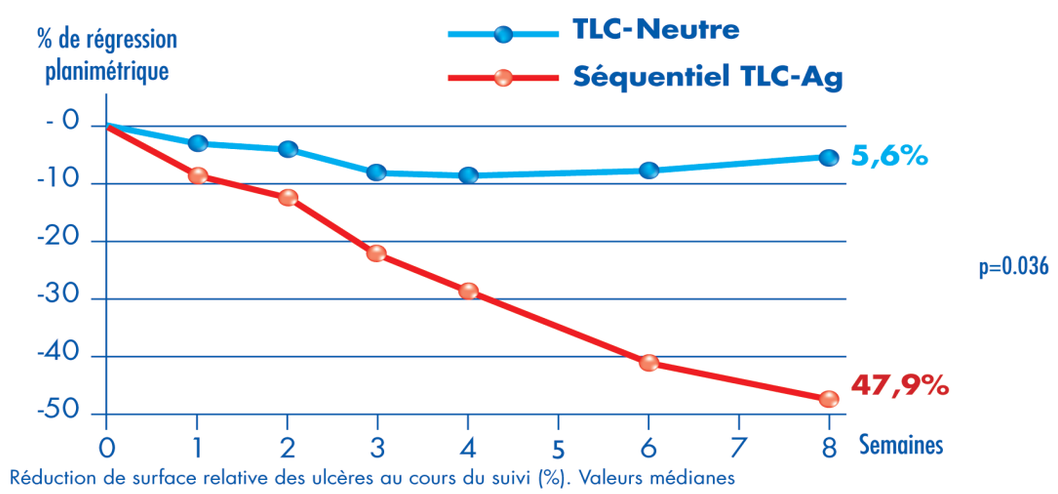
Réduction de Surface des plaies (en cm^2) au cours de suivi

ITT	JO --> S4	JO --> S8
Groupe TLC-Neutre (n=48) Médiane (en cm^2)	1,1	0,8
Groupe TLC-Ag (n=51) Médiane (en cm^2)	4,2	5,9
	p=0,02	p=0,002

Réduction relative de la surface de la plaie au cours du suivi (exprimée en % de réduction)

Celle-ci est obtenue pour chaque ulcère en faisant le rapport des surfaces par rapport à la surface de l'ulcère mesurée le jour de l'inclusion.
La même tendance que précédemment est retrouvée en ce qui concerne le pourcentage de réduction des plaies par rapport à l'inclusion.

Au terme des huit semaines de traitement, la réduction de surface relative des ulcères (valeur médiane) est significativement supérieure dans le groupe séquentiel **TLC-Ag** : 47,9% versus 5,6% dans le groupe contrôle TLC neutre (p = 0.036).



Réduction de surface relative des ulcères au cours du suivi (%). Valeurs médianes

Critères secondaires :

Score clinique de colonisation bactérienne

A l'issue de la huitième semaine de traitement, le score clinique de colonisation de la plaie (défini par la présence de cinq signes cliniques) est significativement inférieur dans le groupe **TLC-Argent** que dans le groupe contrôle TLC neutre (1,43 versus 2,31 respectivement : p = 0,0001).

Score clinique de colonisation bactérienne	Groupe TLC-Argent séquentiel	Groupe TLC-neutre
J0	3,84	3,40
S4	1,25	2,31
S8	1,43	2,31 (p = 0,0001)

Pourcentage de patients présentant à S8 une réduction de surface de l'ulcère ≥ 40%

Il est admis qu'une réduction de plus de 40% de la surface d'une plaie chronique dans les premières semaines de traitement est un facteur de bon pronostic de cicatrisation complète. Après huit semaines de suivi, le nombre de patients présentant une réduction de surface supérieure ou égale à 40% de la surface initiale est plus important dans le groupe séquentiel **TLC-Ag** : 54,9% des ulcères versus 35,4% dans le groupe TLC neutre (p = 0.05).

Tolérance locale

Le nombre d'événements indésirables locaux (EIL) présente la même répartition entre les deux groupes (16 et 17 respectivement dans les groupes **TLC-Ag** et TLC neutre), dont 11 EIL jugés non imputables au traitement .
La survenue d'une surinfection de la plaie n'est apparue que dans le groupe TLC neutre (2 versus 0 dans le groupe TLC-Argent) pendant les 4 premières semaines de traitement.
Quatre des EIL rapportés dans le groupe séquentiel **TLC-Ag** ont justifié l'arrêt définitif du traitement versus 9 dans le groupe TLC neutre.

Acceptabilité des pansements à l'essai

L'acceptabilité a été évaluée à chaque changement de pansement par le personnel paramédical pendant toute la durée de l'essai.
L'étude étant séquentielle pour l'un des bras de l'étude (utilisation successivement du pansement TLC-Ag pendant les quatre premières semaines puis du pansement TLC neutre pendant les quatre semaines suivantes), il a été nécessaire de scinder les résultats d'acceptabilité sur deux périodes : la période 1 (J0 à S4) et la période 2 (S5 à S8).

Au cours de la première période, on n'observe pas de différence significative en terme d'adhérence à la plaie, de macération, de facilité de pose et de conformabilité du pansement à la plaie, compte tenu du comportement similaire prévisible des deux pansements à l'essai, ne différant que par la présence d'ions Argent pour la **TLC-Ag.**

Au cours de la seconde période, les fuites d'exsudats sont significativement plus importantes dans le groupe TLC neutre que dans le groupe séquentiel : 51,6% versus 41% respectivement (p = 0.0016). Aucune autre différence significative n'a été retrouvée pour les autres paramètres d'acceptabilité pendant cette période.

Fréquence des renouvellements de pansement

Le délai entre deux renouvellements de pansements est légèrement supérieur dans le groupe séquentiel TLC-Ag dans le groupe contrôle : 2,12 jours versus 1,84 respectivement.

Tolérance biologique : dosage de l'argyrémie

Afin de répondre à la question d'un éventuel passage systémique de l'ion Argent suite à l'utilisation du pansement **TLC-Ag**, des dosages du taux d'argent circulant (argyrémie) ont été réalisés à J0, à S4 et S8 chez dix patients du groupe
TLC-Ag.
A la lecture des résultats, il apparaît que le pansement TLC-Ag n'a pas induit, chez les patients dosés, d'augmentation de l'argyrémie.

Celle-ci est restée indétectable (au dessous de 1,62 µg/l) chez six patients et inférieure à 3,7 µg/l chez les trois autres patients, inférieure aux valeurs de référence de l'argyrémie sanguine dans la population générale (<10 µg/l).

Discussion

En dépit d'une large utilisation de l'ion Argent dans le traitement des plaies, aucune étude clinique n'avait jusqu'alors permis de démontrer de façon définitive et indéniable son intérêt thérapeutique dans la prise en charge des plaies chroniques.
Toutefois, quelques travaux cliniques randomisés, réalisés avec des pansements libérant in situ des ions Argent, supportent leur efficacité sur la reprise du processus cicatriciel.
Cependant, compte tenu de la nature différente des pansements comparés, on ne peut éliminer de façon certaine un biais méthodologique et attribuer ainsi l'efficacité observée au seul ion Argent. C'est pour cette raison que la présente étude a été menée avec deux pansements similaires, le pansement interface lipido-colloïde TLC, la différence étant que l'un libérait l'agent antibactérien (**TLC-Ag**), contrairement à l'autre
(TLC neutre). La différence d'efficacité observée entre les deux pansements ne peut être que directement imputable à l'ion Argent.
Cette étude randomisée, multicentrique et menée en groupes parallèles, a comparé l'efficacité du pansement TLC neutre à celle du même pansement libérant des ions Argent (**TLC-Ag**), chez des patients porteurs d'ulcères de jambe d'origine veineuse présentant des signes inflammatoires locaux évocateurs de colonisation bactérienne importante.
Cette efficacité a été jugée sur la réduction de surface des ulcères veineux au terme du suivi. Les plaies sélectionnées dans cette étude étaient des ulcères étendus (20 cm^2 en moyenne), présentant une ancienneté importante (moyenne de 10,8 mois) et 64,7% d'entre elles étaient récidivantes.
Il est à noter qu'à l'inclusion, 79,4% des ulcères étaient stagnants ou en phase d'aggravation malgré une prise en charge adaptée en Services Spécialisés et un port de la compression veineuse associée au pansement dans 86% des cas. Il s'agissait donc d'ulcères de jambe de cicatrisation difficile en raison d'une colonisation bactérienne importante de l'ulcère, suspectée devant la valeur élevée du score clinique de colonisation de l'ulcère à l'inclusion.

La comparabilité des groupes a été vérifiée à l'inclusion (caractéristiques démographiques des patients et des plaies traitées) et conclut au caractère homogène des populations et des ulcères à l'étude.
Pendant la durée de l'étude, hormis les pansements utilisés, la prise en charge du traitement de la plaie était similaire dans les deux groupes. En particulier, les patients étaient compliants à la compression veineuse dans plus de 95% des cas. Au terme des huit semaines de traitement, la médiane de régression planimétrique est de 47,9% dans le groupe séquentiel **TLC-Ag** versus 5,6% dans le groupe contrôle TLC neutre, mettant ainsi en évidence une différence significative ($p = 0.0036$).
En terme de régression absolue, ces ulcères ont vu leur surface se réduire de 5,9 cm^2 (valeur médiane) sous traitement séquentiel TLC-Ag versus 0,8 cm^2 sous traitement TLC neutre ($p = 0,001$) au terme des huit semaines de suivi.
Cette différence est observée dès les premières semaines de traitement avec un gain principal au cours des deux premières semaines en terme de vitesse de fermeture de l'ulcère puis se maintient tout le long du suivi. Parallèlement à cet effet sur la réduction de surface, l'amélioration du Score de colonisation bactérienne évalué sur le nombre de signes présents au terme des huit semaines de traitement (1,43 versus 2,31 $p = 0.0001$) semble expliquer l'amélioration clinique observée des plaies traitées.
Dans ce sens, on peut noter l'absence de surinfection locale dans le groupe **TLC-Ag** pendant les 4 premières semaines de traitement versus 2 surinfections dans le groupe contrôle dans le même temps.
Enfin, l'acceptabilité et la tolérance locale des pansements ont été similaires dans les deux groupes de traitement.
Les dosages de l'argyrémie sanguine chez dix patients du groupe **TLC-Ag** n'ont pas révélé d'augmentation du taux sanguin de l'Argent pendant la période.

Conclusion

Cette étude contrôlée, la première à comparer deux pansements de structure similaire ne différant que par la capacité de l'un d'eux à libérer localement des ions Argent a permis de démontrer que l'utilisation de cet antibactérien permet, grâce à la technologie lipido-colloïde Argent, d'obtenir le redémarrage de la cicatrisation d'ulcères veineux stagnants présentant des signes inflammatoires locaux évocateurs de colonisation bactérienne importante.

Le contrôle de cette prolifération bactérienne, responsable d'une amélioration des signes inflammatoires locaux, apparaît donc comme une stratégie thérapeutique utile dans le traitement de ces plaies chroniques. La réduction de la charge bactérienne locale permet donc de rétablir un équilibre entre la prolifération bactérienne et les défenses de l'hôte, condition favorable à une reprise du processus cicatriciel de ces plaies chroniques.

Suite aux résultats de cette étude :

- **Avis favorable de la Commission d'Evaluation des Dispositifs Médicaux (CNEDIMTS) - ASA IV** par rapport aux pansements ne libérant pas d'ions Argent (avis HAS du 30 septembre 2008)
- **Création d'une classe pansement Argent dans la nomenclature LPPR*.**
- **Inscription à la Nomenclature LPPR sous nom de Marque**** pour le traitement séquentiel de 4 semaines de l'ulcère de jambe à caractère inflammatoire ayant au moins 3 des 5 signes cliniques suivants : douleurs entre deux changements de pansement, érythème péri-lésionnel, oedème, plaie malodorante, exsudat abondant.

* Arrêté du 16 juillet 2010 relatif à la modification de la procédure d'inscription et des conditions de prise en charge des articles pour pansements inscrits à la section 1, chapitre 3, titre 1er, de la liste prévue à l'article L. 165-1 (LPP) du code de la sécurtié sociale. Journal Officiel de la République Française - 7 Août 2010.

** Avis HAS : ASA IV dans le traitement séquentiel de 4 semaines des ulcères de jambe à caractère inflammatoire, ayant au mois 3 des 5 signes cliniques suivants: douleurs entre deux changements de pansements, érythème péri-lésionnel, oedème, plaie malodorante, exsudat abondant». Intégralement remboursé LPPR (60 % Séc Soc + 40 % Mutuelle) dans cette indication . Classe LPPR des «Pansements à l'Argent». (Avis consultable sur www.has-sante.fr).

Risque de résistance à l'Argent

Introduction

L'Argent métal est inactif sur les bactéries. Seul le cation Ag^+ présente des propriétés antibactériennes remarquables de par son spectre d'activité et sa concentration active extrêmement faible (entre 10^{-9} et 10^{-6} Molaire selon le germe considéré) [1].
Le mode d'action antibactérien de l'ion Ag+ reste encore imparfaitement élucidé tant ses cibles d'action conduisant à la mort bactérienne sont nombreuses. Cependant, plusieurs effets bien documentés sont observés après exposition bactérienne à l'argent [2] :

- L'ion Argent altère profondément les structures membranaires conduisant à la perte du contenu cellulaire.
- L'ion Argent perturbe fonctionnellement l'équipement enzymatique intracellulaire, altère la respiration bactérienne et le métabolisme nutritionnel de la bactérie.
- L'ion Argent se lie aux bases des chaînes de l'ADN bactérien, et bloque la réplication de la molécule et en conséquence la division cellulaire et la synthèse des protéines.

L'ensemble de ces modifications multifocales conduisent à la mort bactérienne.

Plaie et colonisation bactérienne

Toutes les plaies chroniques sont colonisées par différentes populations bactériennes[3]. Il s'agit de bactéries commensales de la peau telles que Staphylococcus sp (S.aureus, staphylocoques àcoagulase négative), corynebactéries, streptocoques **α**-hémolytiques.

D'autres bactéries sont également fréquemment retrouvées: Streptococcus pyogenes et de nombreux bacilles à Gram négatif. Parmi ceux-ci, des entérobacteries (Escherichia coli, Proteus, Klebsiella, Enterobacter) et des bacilles Gram négatif non fermentants au premier rang desquels Pseudomonas aeruginosa.

La diversité bactérienne au sein d'une plaie chronique est grande. Il ne s'agit que d'un phénomène de colonisation, défini par un équilibre au sein de la flore sous contrôle des défenses de l'hôte. Cependant, la présence d'une quantité trop importante de bactéries nuit au bon déroulement du processus cicatriciel et induit un retard de cicatrisation [4,5].

L'utilisation d'un produit antibactérien dans le traitement des plaies chroniques fortement colonisées a pour objectif de diminuer l'inoculum bactérien (quantité de bactéries présentes dans la plaie).Dans cette prise en charge, en dehors de signes patents d'infection locale (érysipèle, cellulite extensive, signes généraux…), le recours à l'antibiothérapie générale est fortement déconseillé pour plusieurs raisons :

- Les concentrations locales atteintes restent trop faibles dans ces tissus remaniés par l'inflammation chronique et mal vascularisés, facteur très favorable de surcroît à la sélection de mutants
résistants.

- Alors que l'antibiothérapie générale vise à éradiquer une population bactérienne donnée dans un site anatomique précis où siège l'infection, la situation est toute autre dans la plaie chronique : colonisation par plusieurs espèces bactériennes et absence de plan thérapeutique d'éradication bactérienne.

Quant à l'antibiothérapie locale, les recommandations en matière d'antibiothérapie préconisent de proscrire l'utilisation par voie locale de molécules utilisées par ailleurs par voie générale à l'exception de collyres (aminosides et fluoroquinolones) et l'acide fusidique en crème ou pommade. Le but essentiel est d'éviter la sélection de mutants résistants.

Par ailleurs, il existe très peu de molécules à spectre d'action suffisamment étendu pouvant couvrir l'ensemble des espèces bactériennes rencontrées dans une plaie chronique.

Dans ce contexte, l'Argent apparaît comme un actif privilégié dans la prise en charge des plaies chroniques fortement colonisées dès lors que le clinicien recherchera une réduction de la charge bactérienne locale : spectre large de l'actif, réduction équilibrée de l'inoculum bactérien entre les différents germes (une espèce bactérienne ne sera pas favorisée par rapport à une autre).

Résistance bactérienne à l'Argent

La résistance bactérienne aux agents antibactériens peut être soit d'origine naturelle (innée ou naturelle), soit acquise par modification du capital génétique de la bactérie (mutation) ou par acquisition d'un plasmide.
La résistance naturelle est une caractéristique qui affecte toutes les souches d'une espèce bactérienne et permet de définir le spectre d'activité d'un antibactérien. S'agissant de l'ion Argent, seules les mycobactéries et les bactéries sporulées sont intrinséquemment résistantes à l'Argent. Le spectre d'action de l'Argent est donc naturellement extrêmement large.
La résistance acquise résulte d'une modification du capital génétique de la bactérie lui permettant de tolérer une concentration d'agents antibactériens plus élevée que celle qui inhibe les souches sensibles de la même espèce. Une bactérie peut acquérir une résistance aux antibactériens soit par mutation chromosomique (résistance chromosomique), soit par réplication de molécules d'ADN extra-chromosomiques ou plasmides (résistance plasmidique).

La question de la résistance bactérienne à l'ion Argent doit être évoquée comme pour toute molécule antibactérienne. À la lecture de la littérature, il apparaît tout d'abord primordial de bien différencier les travaux expérimentaux visant à sélectionner des mutants résistants à l'Argent des travaux portant sur l'étude des mécanismes de résistance au sein d'un isolat clinique. Force est de constater que nous sommes en contact avec des produits contenant de l'Argent depuis de nombreuses décennies sans qu'aucun impact en terme de résistance clinique n'ait jusqu'alors été relevé (Amalgames dentaires, désinfection de l'eau potable, environnement industriel). Concomitamment, les collyres à base de nitrate d'Argent à 1% ont été systématiquement utilisés pour la désinfection à la naissance des yeux des nouveaux-nés (obligation légale). Là encore, aucun cas de résistance clinique n'a été enregistré sur cette période. Une seule étude rapporte en 1975 avec le Nitrate d'Argent à 0.5% utilisé comme antiseptique chez le brûlé, l'émergence de souches de Salmonellas typhimurium résistantes à l'Argent, résistance associée à l'ampicilline, les tetracylines et le chloramphénicol.

Au laboratoire, des souches d'E.coli résistantes à l'Argent ont pu être sélectionnées, résistance liée à un mécanisme d'efflux. Cependant, la sélection de ce phénotype de résistance n'a pu être obtenue qu'après repiquages successifs (multiple steps exposure), en présence de doses sub-inhibitrices d'Argent (concentration < CMI) [7]. C'est le phénomène de sélection «several steps» signifiant que la réalisation de plusieurs évènements est nécessaire à la sélection de mutants résistants [8]. Il s'agit donc de résistance par mécanisme d'efflux, impliquant plusieurs gènes, résistance dite «de bas niveau».
La transposition de tels résultats expérimentaux à un éventuel risque clinique se pose : les conditions rencontrées in vivo ne sont pas favorables à ce type de sélection de mutants résistants : concentration locale bactéricide, spectre large, mécanisme d'action multifocal.

Conclusion

La plaie chronique fortement colonisée reste un modèle d'inoculum polymicrobien. En cas d'influence néfaste de cette colonisation excessive, parfois symptomatique (exsudat abondant, épais, nauséabond selon la nature des germes) et responsable d'un retard de cicatrisation, le clinicien dispose de peu de moyens thérapeutiques pour diminuer la charge bactérienne locale.
Le recours à l'antibiothérapie générale et locale est dorénavant proscrit car illogique et à risque de sélection de mutants. Les antiseptiques locaux en emploi prolongé ne sont pas dénués de toxicité locale voire générale pour certains (iodés) dès lors que la surface de la plaie est importante. Dans ce contexte, compte tenu de son spectre d'activité et de son efficacité à dose extrêmement faible, du risque improbable de sélectionner des mutants résistants à doses thérapeutiques, l'ion Argent apparaît comme un candidat de choix dans la prise en charge de ce type de lésions cutanées en association à une prise en charge adaptée visant à réduire l'importance de la greffe bactérienne (lavage, détersion et absorption / drainage des exsudats).

Place de l'ion Argent dans le traitement des plaies chroniques

Un Consensus d'experts se dessine actuellement pour préconiser le recours à l'ion Argent dans la prise en charge des plaies chroniques stagnantes présentant des signes inflammatoires pouvant évoquer une charge bactérienne locale excessive. Ce Consensus repose sur une revue de la littérature dont les objectifs sont d'identifier l'écosystème bactérien des plaies chroniques et ses conséquences sur le processus cicatriciel et de préciser les apports des études cliniques contrôlées, actuellement disponibles, comparant l'utilisation de l'ion Argent à des stratégies dites usuelles. Plus précisément, cette analyse bibliographique cherche à rapprocher les nombreuses propriétés connues de l'ion Argent lesquelles ne se résument pas uniquement à son effet antibactérien avec les effets cliniques rapportés. Enfin, dans la mesure où la plupart des évidences cliniques disponibles concernent le traitement de l'ulcère veineux, cette revue de la littérature a concerné plus spécifiquement ce type de plaie chronique.

De ce travail de recherche bibliographique, il est possible de proposer des éléments pertinents de réponse quant à la place et l'intérêt de l'ion Argent dans le traitement des plaies chroniques et en particulier des ulcères de jambe.

1. La colonisation bactérienne des plaies chroniques est constante et le profil de l'écosystème de ces lésions est polymicrobien

Toute plaie chronique est contaminée par des microorganismes et l'écologie bactérienne des plaies chroniques est complexe [1-2]. De nombreux travaux ont précisé l'écosystème bactérien des plaies, le travail le plus complet à cet égard est la revue réalisée par Bowler et al. [3]. L'écosystème microbien des ulcères des membres inférieurs est fréquemment (voire constamment) polymicrobien [4-6] et les anaérobies représentent, au minimum, environ 30% des isolats de ces plaies non infectées.

Bien que S. aureus soit l'agent pathogène ayant la plus grande prévalence dans les ulcères des membres inférieurs, certains auteurs rapportent une plus grande fréquence d'anaérobies en cas d'infection clinique [7].

De plus, l'utilisation de techniques précises et adaptées de culture a montré, en l'absence d'infection, que près de 60% des ulcères veineux hébergent des anaérobies comme Peptostreptococcus ou Bacteroides spp. [8].

Une interaction synergique entre aérobies et anaérobies a d'ailleurs été suggérée comme jouant un rôle plus important dans la pathogénie de l'infection de ces plaies que les germes pris isolément. Ce type d'interaction synergique est également observé dans les escarres [9]. Dans le cas des escarres de décubitus, la flore bactérienne rencontrée est variée [10-12] avec, toutefois, une présence plus fréquente de microorganismes aérobies. S. aureus, les streptocoques, les Proteus, E. coli, Pseudomonas, Klebsiella et les Citrobacter sont les espèces les plus communément isolées.
Au plan qualitatif, le profil microbiologique d'une plaie chronique est généralement homogène chez un même patient [13] et est peu dépendant du stade évolutif de la lésion.
Néanmoins, la densité bactérienne est d'autant plus faible que la présence de tissu nécrotique est limitée. Comme l'a souligné Cooper dans l'évaluation de l'EWMA [14], de nombreux facteurs contribuent au pouvoir pathogène microbien et peuvent être sensibles à des influences génétiques et environnementales. La capacité d'un microorganisme à proliférer, envahir les tissus environnants et à induire une infection est dépendante de nombreux facteurs : ses caractéristiques structurelles, sa capacité à produire des toxines et à interférer avec les métabolismes locaux [15]. Ces éléments, mis en relation avec les capacités de défense de l'hôte, expliquent, en particulier pour les plaies, que le risque de développer une infection ne soit pas uniquement proportionnel à l'importance de la charge bactérienne. En effet, en l'absence de microorganismes à virulence élevée, les plaies chroniques, comme les ulcères des membres inférieurs, sont capables de tolérer des quantités importantes de germes [16-17], une tolérance toutefois beaucoup moindre pour les lésions du pied chez le patient diabétique [18-19]. Les gènes de virulence ne sont pas exprimés quand les bactéries sont peu nombreuses, mais certains le sont quand la densité bactérienne excède un certain seuil, et le germe devient alors plus virulent. Ce phénomène de sensibilité à un seuil numérique détermine le "quorum sensing" [20-22].

2. La présence d'une forte colonisation bactérienne, en dehors de toute infection clinique, est un facteur majeur de retard de cicatrisation

Plusieurs travaux fondamentaux suggèrent, néanmoins, que la participation des germes de surface de la plaie est loin d'être négligeable dans l'entretien de la réaction inflammatoire.

Cet effet passe par l'induction d'une réaction inflammatoire importante dont l'origine est multiple mais dont la conséquence est de bloquer la plaie sur une trajectoire de stagnation. Outre la dégradation des tissus viables locaux par la production et la libération de nombreuses enzymes et toxines comme la fibrinolysine, la hyaluronidase, l'hémolysine, la leucocidine ou l'exotoxine A [23], une prolifération importante va également avoir des conséquences sur la consommation en oxygène et sur le pH local [24]. L'ensemble de ces interactions va influer négativement sur le processus de cicatrisation et favoriser la chronicité [2-25]. Ces éléments théoriques expliquent que, même en l'absence d'infection cliniquement patente, une forte colonisation bactérienne puisse avoir des effets négatifs sur le processus de cicatrisation [26-30]. Ainsi, une corrélation entre forte colonisation bactérienne et retard de cicatrisation a été rapportée dans plusieurs études. Dans le travail de Browne et coll. [31], 8 patients diabétiques avec lésions neuropathiques détergées (absence de nécrose) ont été biopsiées. La vitesse de cicatrisation observée a été corrélée avec la charge bactérienne mesurée. Cette vitesse était d'autant plus faible que la charge bactérienne était élevée. De la même manière la présence in situ de P. aeruginosa dans une série d'ulcères veineux se traduisait par un élargissement de la lésion et un retard de cicatrisation [32]. Cela a également été observé avec S. aureus, les anaérobies et E. coli [8], la persistance d'une forte colonisation s'accompagne d'un retard de cicatrisation [33]. De même, pour les escarres, certains travaux montrent que l'isolement d'espèces comme Bacteroides fragilis ou P. aeruginosa est plus fréquent au niveau des plaies qui augmentent de taille avec forte présence de tissu nécrotique [34]. Ces données reliant charge bactérienne et retard de cicatrisation peuvent être discutées en raison de l'hétérogénéité des plaies incluses dans ces travaux et la diversité des techniques microbiologiques utilisées tant pour les prélèvements (écouvillonnage le plus souvent) que pour les évaluations bactériologiques proprement dites. Ces constatations ont conduit Davies et coll. [17] à mener un travail microbiologique prospectif dans l'ulcère veineux afin de confirmer la recevabilité des informations issues de la biopsie et de l'écouvillonnage. Cette étude a inclus 66 patients présentant un ulcère veineux non infecté. Un profil microbiologique tissulaire (biopsies) et de surface (écouvillonnage) a été précisément déterminé à l'inclusion et les sujets ont été suivis sur 6 mois avec relevé planimétrique mensuel. Ce travail a retrouvé la forte corrélation entre régression planimétrique à 4 semaines et réépidermisation complète à 6 mois, corrélation déjà connue [35-40]. Surtout, diversité bactériologique et densité cellulaire, mesurées par biopsie ou par écouvillonnage, étaient des facteurs prédictifs indépendants d'une absence de réépidermisation à 6 mois.

3. L'ion Argent et traitement des ulcères veineux

A l'heure actuelle, dans l'ulcère veineux, cinq études randomisées, comparant un pansement libérant des ions Argent à un autre dispositif ont été publiées. Trois de ces études ont évalué un hydrocellulaire [41-43], une étude a évalué un hydro-alginate [44] et la plus récente le pansement TLC-Ag présenté dans cette brochure. Pour être sélectionnées, les plaies ne devaient pas être considérées comme cliniquement infectées mais devaient présenter de un à trois signes locaux compatibles avec une forte colonisation bactérienne, signes proposés par Cutting et col. [45]. Schématiquement, ces plaies étaient des lésions stagnantes dont l'aspect local faisait évoquer une réaction inflammatoire plus ou moins importante dont l'origine bactérienne était probable. La durée du traitement par le pansement libérant de l'argent était de 4 semaines. Dans l'étude clinique TLC-Ag, cette phase de 4 semaines était suivie d'une seconde période de 4 semaines où tous les patients étaient traités par le pansement TLC neutre.
En dehors des pansements étudiés, le port d'une compression était systématique et l'adhésion du patient à celle-ci était régulièrement vérifiée.

Les groupes contrôles recevaient un pansement standard appartenant à la même classe que celui libérant de l'argent mais de nature différente. Seule l'étude des Laboratoires URGO a comparé deux pansements strictement similaires, pansement TLC, ne différant que par leur capacité à libérer ou non l'ion Argent. Globalement, ces cinq travaux ont tous mis en évidence une régression planimétrique significativement supérieure pour la stratégie utilisant l'argent par rapport à la stratégie usuelle.

L'utilisation de l'ion Argent a permis, dans cette série d'études, d'induire un redémarrage du processus cicatriciel d'ulcères veineux stagnants en dépit d'un traitement local et étiologique bien conduit. Cet effet est rapide comme l'a montré l'étude ***TLC-Ag.*** La vitesse de fermeture des plaies est très significativement accélérée dès la première semaine. Surtout, une fois le processus enclenché, il se maintient au-delà de la période de traitement avec le pansement à l'argent. Parallèlement à l'accélération de la vitesse de fermeture, les signes locaux de nature inflammatoire s'améliorent sous argent alors qu'ils persistent dans les groupes contrôles. Dans l'ulcère veineux d'aspect inflammatoire et stagnant, cette approche permet une reprise du processus cicatriciel. La trajectoire évolutive de ces plaies devient plus favorable sous argent. L'étude **TLC-Ag**, qui a inclus des lésions d'aspect plus sévère par rapport aux autres travaux disponibles (au moins trois signes locaux évocateurs de colonisation importante), montre que sous stratégie ayant inclus l'argent, les ulcères traités ont près de 3 fois plus de chance d'atteindre à 8 semaines une régression de 40% ou plus par rapport au groupe contrôle. Ce seuil de régression de 40% est un facteur pronostic bien documenté de la chance d'obtenir une réépidermisation complète à 6 mois.

Chaque pansement a ses propres caractéristiques en terme de contenu en Argent, de vitesse de libération et de quantité liberée d'ions Argent. Cependant, il n'existe pas de norme permettant de mesurer les quantités d'ions Argent liberées au contact même de la plaie et de pouvoir comparer, sur ce critère, les différents dispositifs. Le seul « juge de paix » reste donc bien les résultats d'efficacité cliniquement prouvés.

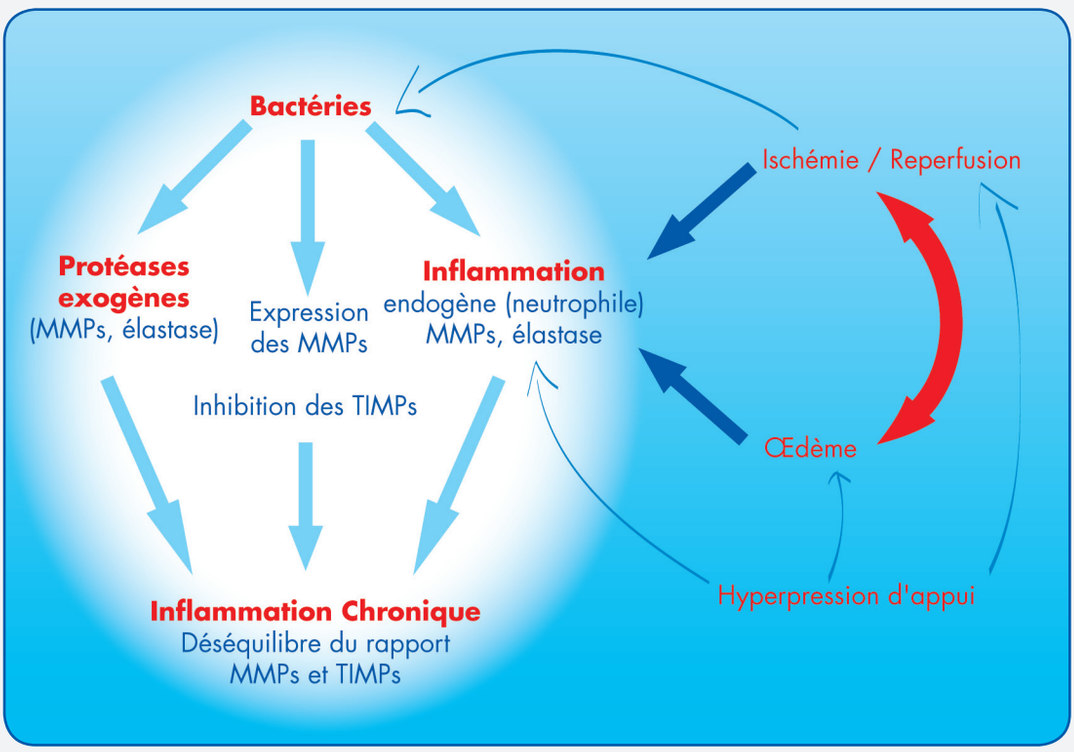
4. Au plan pharmacologique, l'ion Argent présente des propriétés complexes

Il s'agit, certes, d'un antimicrobien à large spectre et actif contre la plupart des microorganismes impliqués dans les plaies chroniques [46-50], mais il dispose également de propriétés anti-inflammatoires. Il favorise l'apoptose des cellules en voie de sénescence, prévient l'infiltration des tissus cutanés par les cellules inflammatoires, réduit la production locale de cytokines comme le TNF - **α** ou l'IL - 12 et inhibe les Métallo protéases Matricielles (MMPs).

Les propriétés anti-inflammatoires de l'ion Argent ont été mises en évidence dans une série de travaux expérimentaux portant sur des modèles induits de dermite de contact [51-52]. Ces modèles sont bien connus [53-54] et ont été sélectionnés car la dermite de contact représente un prototype de réaction d'hypersensibilité retardée médiée par les lymphocytes T [55]. De multiples types de cellules, de médiateurs, de cytokines pro-inflammatoires et de chémokines sont impliqués dans la pathogénie de la dermite de contact, le TNF -**α** et l'IL - 12 joueraient un rôle important [56-57].
Une inhibition significative de l'expression de la MMP-9 a également été mise en évidence. Ces travaux confirment clairement que l'ion Argent possède des propriétés anti-inflammatoires spécifiques quand il est appliqué localement. Cet effet s'accompagne d'une inhibition de l'expression de cytokines pro-inflammatoires, d'une inhibition de l'expression des MMPs et d'une augmentation de l'apoptose des cellules inflammatoires. On peut également noter que la même équipe a de nouveau retrouvé ces propriétés anti-inflammatoires de l'argent dans un modèle animal de colite inflammatoire [58].

En conclusion, de nombreux travaux confirment l'éfficacité anti-inflammatoire de l'ion Argent sur l'environnement cytochimique des plaies. Ces propriétés ont un effet favorable sur le processus cicatriciel des plaies induites chez l'animal : stimulation du développement du tissu de granulation et accélération de la vitesse de fermeture.

Schéma adapté à partir de Bowler et coll.[59]



MMPs : Métalloprotéases matricielles
TIMPS : Inhibiteurs Tissulaires des Métalloprotéases matricielles

Conclusion[60]

Dans tous les travaux cliniques contrôlés actuellement disponibles dans le traitement de l'ulcère veineux, les plaies incluses présentaient des signes inflammatoires avec la participation très probable d'une forte colonisation bactérienne. Toutes ces lésions étaient anciennes et considérées, dans la très grande majorité des cas, comme stagnantes par des cliniciens expérimentés. Par rapport aux groupes contrôles, toutes ces études ont mis en évidence un redémarrage rapide et soutenu de la vitesse de fermeture des ulcères. Cet effet apparaît dès la première semaine de traitement et se maintient sur les 4 semaines de traitement avec les pansements à l'argent. Parallèlement les signes cliniques d'inflammation régressent fortement. Globalement, la trajectoire évolutive de ces plaies est déplacée dans un sens très favorable qui se poursuit au-delà de la période thérapeutique comportant l'utilisation d'ions Argent. L'ensemble de ces données confirment le rôle non négligeable de la réaction inflammatoire dans la physiopathologie du passage à la chronicité des plaies, réaction, qui, une fois enclenchée, est auto-entretenue. L'ion Argent est, dans ce contexte, une arme thérapeutique permettant de relancer une plaie bloquée [61] à ce stade, quand la contamination bactérienne semble cliniquement trop importante.

Urgotul Ag - Urgotul Ag Lite
Urgotul Ag Lite Border : caractéristiques cliniques

Indications

Urgotul Ag, Urgotul Ag Lite et Urgotul Ag Lite Border sont indiqués dans le traitement local des plaies exsudatives faiblement présentant des signes d'infection locale : plaies chroniques (ulcères, escarres) et plaies aiguës (brûlures du 2nd degré, dermabrasions, plaies traumatiques, plaies post opératoires).
En raison de leur caractère non adhésif, les pansements **Urgotul Ag et Urgotul Ag Lite** sont recommandés dans le traitement des plaies présentant une peau péri-lésionnelle fragilisée.
Urgotul Ag Lite Border est un pansement antibactérien adhésif. Il est donc recommandé dans le traitement des plaies présentant une peau péri-lésionnelle saine.

Mode d'emploi

- Nettoyer la plaie au sérum physiologique. En cas d'utilisation d'antiseptique au préalable, rincer soigneusement la plaie au sérum physiologique.
- Retirer les ailettes de protection du pansement.
- Pour **Urgotul Ag Lite Border**, bien sécher le pourtour de la plaie pour permettre une bonne adhérence du pansement.
- Appliquer directement **Urgotul Ag, Urgotul Ag Lite ou Urgotul Ag Lite Border** sur la plaie.
- Pour **Urgotul Ag** uniquement, recouvrir d'un pansement secondaire (compresse stérile).
- Maintenir **Urgotul Ag ou Urgotul Ag Lite** par une bande de fixation type Nylexfix et une bande de compression si besoin.
- Le renouvellement d'**Urgotul Ag, Urgotul Ag Lite ou Urgotul Ag Lite Border** sera effectué tous les 1 à 3 jours en fonction de la plaie traitée et de son évolution.

Précautions d'emploi

- Le traitement par **Urgotul Ag, Urgotul Ag Lite ou Urgotul Ag Lite Border** se fera exclusivement sous surveillance médicale.
- L'utilisation conjointe avec d'autres traitements locaux est déconseillée.
- Il est recommandé d'humidifier les gants en latex avec du sérum physiologique pour faciliter la manipulation du pansement.
- En l'absence de données cliniques spécifiques, l'utilisation des pansements **Urgotul Ag, Urgotul Ag Lite ou Urgotul Ag Lite Border** pendant la grossesse et l'allaitement ainsi que sur le nouveau-né et le prématuré est déconseillée.
- Les professionnels de santé doivent tenir compte du fait que les données concernant l'utilisation prolongée et répétée d'un pansement à l'Argent particulièrement chez l'enfant et le nouveau-né sont peu documentées.
- Ne pas utiliser **Urgotul Ag, Urgotul Ag Lite ou Urgotul Ag Lite Border** en cas de sensibilisation connue à l'argent et aux autres composants du pansement.
- Ne pas laisser en place sur le patient au cours d'un examen par Résonnance Magnétique Nucléaire (IRM).
- Éviter le contact avec les électrodes ou gels conducteurs pendant les mesures effectuées à l'aide d'appareils électroniques (EEG, ECG, etc.).
- La réutilisation d'un pansement à usage unique peut provoquer des risques d'infection.

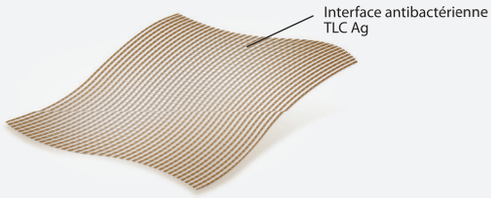
Remboursement *

Intégralement remboursable LPPR (Séc. Soc. 60% + Mutuelle 40% - Classe des « Pansements à l'Argent ») dans le traitement séquentiel de 4 semaines des ulcères de jambe à caractère inflammatoire, ayant au moins 3 des 5 signes cliniques suivants : douleur entre deux changements de pansement, érythème péri-lésionnel, œdème, plaie malodorante, exsudat abondant.

100 % REMBOURSABLE*

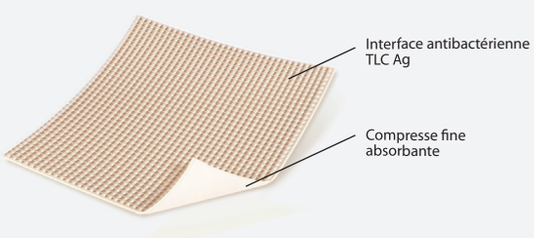
Gamme UrgoTul Ag

UrgoTul Ag — L'interface antibactérienne de référence



Urgotul Ag	Taille	Boite	Code ACL
Standard	10 x 12 cm	16	34010.958.438.5.0
Grand	15 x 20 cm	16	34010.958.437.9.9

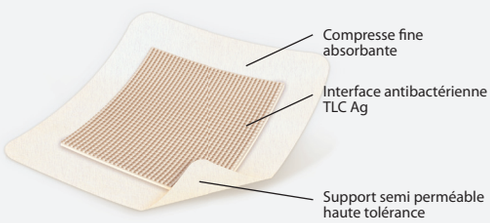
UrgoTul Ag Lite — L'antibactérien absorbant fin



Urgotul Ag Lite	Taille	Boite	Code ACL
Standard	10 x 12 cm	16	34010.998.594.8.2
Grand	15 x 20 cm	16	34010.998.595.4.3

UrgoTul Ag Lite Border — L'antibactérien absorbant fin adhésif

Nouveau



Urgotul Ag Lite Border	Taille	Boite	Code ACL
Post-opératoire	6,5 x 10 cm	16	34010.995.286.0.9
		10	34010.946.019.2.5
Petit	8 x 8 cm	16	34010.995.287.7.7
		10	34010.946.016.3.5
Standard	10 x 12 cm	16	34010.995.288.3.8
		10	34010.946.018.6.4

Lire la notice avant utilisation.

UrgoCell Ag : caractéristiques cliniques

Indications

UrgoCell Ag et **UrgoCell Ag Border** sont indiqués dans le traitement local des plaies exsudatives présentant des signes d'infection locale : plaies chroniques (ulcères, escarres, plaies du pied du diabétique) et plaies aiguës (brûlures du 2nd degré, dermabrasions, plaies traumatiques, plaies post-opératoires).
En raison de son caractère non adhésif, le pansement **UrgoCell Ag** est recommandé dans le traitement des plaies présentant une peau péri-lesionnelle fragilisée.
UrgoCell Ag Border est un pansement antibactérien adhésif. Il est recommandé dans le traitement des plaies présentant une peau péri-lésionnelle saine.

Mode d'emploi

- Nettoyer la plaie avec du sérum physiologique. En cas d'utilisation d'antiseptique au préalable, rincer soigneusement la plaie au sérum physiologique.
- Retirer les ailettes de protection du pansement.
- Pour **UrgoCell Ag Border**, bien sécher le pourtour de la plaie pour permettre une bonne adhérence du pansement.
- Appliquer directement U**rgoCell Ag ou UrgoCell Ag Border** sur la plaie par son côté interface.
- Maintenir **UrgoCell Ag** par une bande de fixation type Nylexfix et une bande de compression si besoin.
- Les renouvellements d'**UrgoCell Ag ou UrgoCell Ag Border** seront effectués tous les 1 à 3 jours en fonction de la plaie traitée et de son évolution.

Précautions d'emploi

- Le traitement par **UrgoCell Ag, UrgoCell Ag Border** se fera exclusivement sous surveillance médicale.
- L'utilisation conjointe avec d'autres traitements locaux est déconseillée.
- Il est recommandé d'humidifier les gants en latex avec du sérum physiologique pour faciliter la manipulation du pansement.
- En l'absence de données cliniques spécifiques, l'utilisation des pansements **UrgoCell Ag, UrgoCell Ag Border** pendant la grossesse et l'allaitement ainsi que sur le nouveau-né et le prématuré est déconseillée.
- Les professionnels de santé doivent tenir compte du fait que les données concernant l'utilisation prolongée et répétée d'un pansement à l'Argent particulièrement chez l'enfant et le nouveau-né sont peu documentées.
- Ne pas utiliser **UrgoCell Ag, UrgoCell Ag Border** en cas de sensibilisation connue à l'argent et aux autres composants du pansement.
- Ne pas laisser en place sur le patient au cours d'un examen par Résonnance Magnétique Nucléaire (IRM).
- Éviter le contact avec les électrodes ou gels conducteurs pendant les mesures effectuées à l'aide d'appareils électroniques (EEG, ECG, etc.).
- La réutilisation d'un pansement à usage unique peut provoquer des risques d'infection.

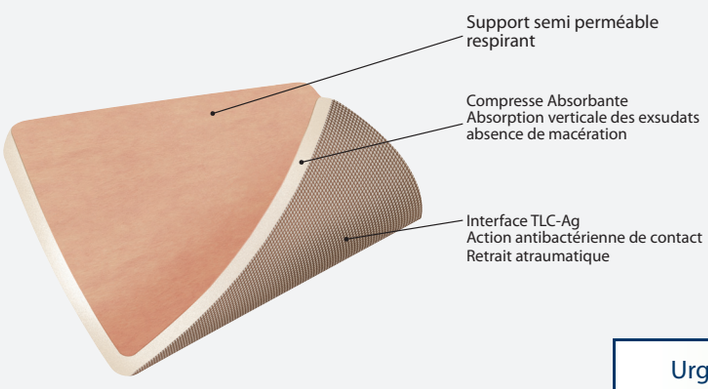
Remboursement *

Intégralement remboursable LPPR (Séc. Soc. 60% + Mutuelle 40% - Classe des « Pansements à l'Argent ») dans le traitement séquentiel de 4 semaines des ulcères de jambe à caractère inflammatoire, ayant au moins 3 des 5 signes cliniques suivants : douleur entre deux changements de pansement, érythème péri-lésionnel, œdème, plaie malodorante, exsudat abondant.

100 % REMBOURSABLE*

Gamme UrgoCell Ag

UrgoCell Ag

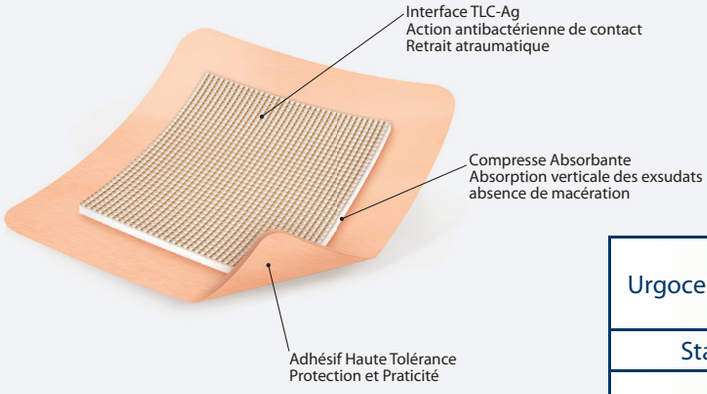


ANTIBACTÉRIEN
ABSORBANT
ATRAUMATIQUE

UrgoCell Ag	Taille	Boite	Code ACL
Standard	10 x 12 cm	16	34010.995.278.8.6
Grand	15 x 20 cm	16	34010.995.280.2.9
À renouveler tous les 1 à 3 jours			

UrgoCell Ag Border

Nouveau



ANTIBACTÉRIEN
ABSORBANT
ADHESIF

Urgocell Ag Border	Taille	Boite	Code ACL
Standard	13 x 13 cm	10	34010.510.630.6.3
À renouveler tous les 1 à 3 jours			

Lire la notice avant utilisation.

Bibliographie
Etude d'efficacité sur les biofilms bactériens

1) Harrison-Balestra C, Cazzaniga AL, Davis SC, Mertz et asr IV, A wound-isolated Pseudomonas aeruginosa grows a biofilm in vitro within 10 hours and is visualized by light microscopy. Dermatol Surg. 2003 Jun; 29(6): 631-5.
2) Bendouah Z, Barbeau J, Hamad WA, Desrosiers M., Use of an in vitro assay for determination of biofilm-forming capacity of bacteria in chronic rhinosinusitis. Am J Rhinol. 2006 Sep-Oct; 20(5): 434-8.
PMID: 17063733 [PubMed - indexed for MEDLINE]
3) Bendouah Z, Barbeau J, Hamad WA, Desrosiers M., Biofilm formation by Staphylococcus aureus and Pseudomonas aeruginosa is associated with an unfavorable evolution after surgery for chronic sinusitis and nasal polyposis. Otolaryngol Head Neck Surg. 2006 Jun; 134(6): 991-6.
PMID: 16730544 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Bibliographie
Risque de Résistance à l'Argent

(1) RUSSEL A.D, HUGO W.B.
Antimicrobial activity and action of silver. Progress in Medicinal Chemistry -1994, Vol 31, 351 - 370.
(2) PERCIVAL S.L, BOWLER P.G, RUSSEL D.
Bacterial resistance to silver in wound care. Journal of Hospital Infection - 2005 - 60, 1 - 7.
(3) BOWLER P.G, DUERDEN B.I, ARMSTRONG D.G.Wound microbiology and associated approches to wound management.Clin Microbiol Rev, 2001.14 (2): 244 - 69.
(4) PENHALOW K. A review of studies that examine the impact of infection on the normal wound - heling process.J. Wound Care, 2005.14 (3): 123 - 126.*(5) THOMPSON P.D.* Immunology, microbiology and the recalcitrant wound. Ostomy Wound Manag. 2000.46 (1A supplt) 775 - 825.
(6) Mc HUGH GL, MOELLERING R.C et al.
Salmonella typhimurium resistant to silver nitrate, chloramphe-nicol and ampicillin.Lancet 1975; 1: 235 - 39.
(7) Li XZ, Nikaido H, Williams K.E.
Silver resistant mutants of Escherichia coli display active efflux of Ag+ and are deficient in porins.J. Bacteriol. 1997; 179 (19): 6127 - 32.
(8) Silver S.
Bacterial silver Resistance: molecular biology and uses and misuses of silver compounds.FEMS Microbiology Reviews - 2003, 27: 341 - 53.

Bibliographie
Place de l'ion Argent dans le traitement des plaies chroniques

1. Davies, C.E., et al., Use of 16S ribosomal DNA PCR and denaturing gradient gel electrophoresis for analysis of the microfloras of healing and non healing chronic venous leg ulcers. J Clin Microbiol, 2004. 42(8): p. 3549-57.
2. Hill, K.E., et al., Molecular analysis of the microflora in chronic venous leg ulceration. J Med Microbiol, 2003. 52(Pt 4): p. 365-9.
3. Bowler, P.G., B.I. Duerden, and D.G. Armstrong, Wound microbiology and associated approaches to wound management. Clin Microbiol Rev, 2001. 14(2): p. 244-69.
4. Lim, T., et al., Microbiological profile of chronic ulcers of the lower limb: a prospective observational cohort study. ANZ J Surg, 2006. 76(8): p. 688-92.
5. Gjodsbol, K., et al., Multiple bacterial species reside in chronic wounds: a longitudinal study. Int Wound J, 2006. 3(3): p. 225-31.
6. Tomljanovic-Veselski, M., et al., Colonization of venous leg ulcers by microorganisms. Acta Dermatovenerol Croat, 2005. 13(2): p. 104-7.
7. Bowler, P.G. and B.J. Davies, The microbiology of infected and non VERSION 2infected leg ulcers. Int J Dermatol, 1999. 38(8): p. 573-8.
8. Halbert, A.R., et al., The effect of bacterial colonization on venous ulcer healing.Australas J Dermatol, 1992. 33(2): p. 75-80.
9. Brook, I., Microbiological studies of decubitus
ulcers in children. J Pediatr Surg,1991. 26(2): p. 207-9.
10. Kontiainen, S. and E. Rinne, Bacteria isolated from skin and soft tissue lesions. Eur J Clin Microbiol, 1987. 6(4): p. 420-2.
11. Sugarman, B., Infection and pressure sores. Arch Phys Med Rehabil, 1985. 66(3): p.177-9.
12. Zambrano, D., The role of anaerobic bacteria in human infections. Clin Ther, 1993.15(2): p. 244-60; discussion 215.
13. Hansson, C., et al., The microbial flora in venous leg ulcers without clinical signs of infection. Repeated culture using a vali-dated standardised microbiological technique.Acta Derm Venereol, 1995. 75(1): p. 24-30.
14.European Wound Management Association, L'identification des critères d'infection des plaies. 2004.
15. Botta, G.A., et al., Role of structural and extracellular viru-lence factors in gram negative anaerobic bacteria.
Clin Infect Dis, 1994. 18 Suppl 4: p. S260-4.
16. Dow, G., Bacterial swabs and the chronic wound: when, how, and what do they mean? Ostomy Wound Manage, 2003. 49(5A Suppl): p. 8-13.
17. Davies, C.E., et al., A prospective study of the microbiology of chronic venous leg ulcers to reevaluate the clinical predictive value of tissue biopsies and swabs. Wound Repair Regen, 2007. 15(1): p. 17-22.
18. Schmidt, K., et al., Bacterial population of chronic crural ulcers: is there a difference between the diabetic,
the venous, and the arterial ulcer? Vasa, 2000. 29(1): p. 62-70.

19. Wall, I.B., et al., Potential role of anaerobic cocci in impaired human wound healing.Wound Repair Regen, 2002. 10(6): p. 346-53.
20. Persson, T., M. Givskov, and J. Nielsen, Quorum sensing inhibition: targeting chemical communication in gram-negative bacteria. Curr Med Chem, 2005. 12(26): p.3103-15.
21. Reading, N.C. and V. Sperandio, Quorum sensing: the many languages of bacteria.FEMS Microbiol Lett, 2006. 254(1): p. 1-11.
22. Waters, C.M. and B.L. Bassler, Quorum sensing: cell-to-cell communication in bacteria. Annu Rev Cell Dev Biol, 2005. 21: p. 319-46.
23. Bowler, P.G., The anaerobic and aerobic microbiology of wounds: a review. Wounds,1998. 10(6): p. 170-8.
24. Thomson, P.D., Immunology, microbiology, and the recalcitrant wound. Ostomy Wound Manage, 2000. 46(1A Suppl): p. 77S-82S; quiz 83S-84S.
25. Baxter, C.R., Immunologic reactions in chronic wounds. Am J Surg, 1994. 167(1A): p. 12S-14S.
26. Penhallow, K., A review of studies that examine the impact of infection on the normal wound-healing process. J Wound Care, 2005. 14(3): p. 123-6.
27. Ebright, J.R., Microbiology of chronic leg and pressure ulcers: clinical significance and implications for treatment. Nurs Clin North Am, 2005. 40(2): p. 207-16.
28. Jones, S.G., R. Edwards, and D.W. Thomas, Inflammation and wound healing: the role of bacteria in the immuno-regulation of wound healing. Int J Low Extrem Wounds, 2004. 3(4): p. 201-8.
29. Edwards, R. and K.G. Harding, Bacteria and wound healing. Curr Opin Infect Dis,2004. 17(2): p. 91-6.
30. Sibbald, R.G., et al., Preparing the wound bed 2003: focus on infection and inflammation. Ostomy Wound Manage, 2003. 49(11): p. 23-51.
31. Browne, A.C., M. Vearncombe, and R.G. Sibbald, High bacterial load in asymptomatic diabetic patients with neurotrophic ulcers re-tards wound healing after application of Dermagraft. Ostomy Wound Manage, 2001. 47(10): p. 44-9.
32. Madsen, S.M., et al., Bacterial colonization and healing of venous leg ulcers. Apmis,1996. 104(12): p. 895-9.
33. *Pierard-Franchimont, C., et al.*, Healing rate and bacterial necro-tizing vasculitis in venous leg ulcers. Dermatology, 1997. 194(4): p. 383-7.
34. Daltrey, D.C., B. Rhodes, and J.G. Chattwood, Investigation into the microbial flora of healing and non-healing decubitus ulcers. J Clin Pathol, 1981. 34(7): p. 701-5.
35. Prince, S. and S.R. *Dodds*, Use of ulcer size and initial responses to treatment to predict the healing time of leg ulcers. J Wound Care, 2006. 15(7): p. 299-303.
36. Zimny, S. and M. Pfohl, Healing times and prediction of wound healing in neuropathic diabetic foot ulcers: a prospective study. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2005. 113(2): p. 90-3.
37. Moore, K., Using wound area measurement to predict and moni-tor response to treatment of chronic wounds. J Wound Care, 2005. 14(5): p. 229-32.
38. Sheehan, P., et al., Percent change in wound area of diabetic foot ulcers over a 4-week period is a robust predictor of complete healing in a 12-week prospective trial.Diabetes Care, 2003. 26(6): p. 1879-82.
39. Margolis, D.J., et al., Surrogate end points for the treatment of diabetic neuropathic foot ulcers. Diabetes Care, 2003. 26(6): p. 1696-700.
40. Gelfand, J.M., O. Hoffstad, and D.J. Margolis, Surrogate endpoints for the treatment of venous leg ulcers. J Invest Dermatol, 2002. 119(6): p. 1420-5.
41. Jorgensen, B., et al., The silver-releasing foam dressing, Contreet Foam, promotes faster healing of critically colonised venous leg ulcers: a randomised, controlled trial.Int Wound J, 2005. 2(1): p. 64-73.
42. Munter, K.C., et al., Effect of a sustained silver-releasing dressing on ulcers with delayed healing: the CONTOP study. J Wound Care, 2006. 15(5): p. 199-206.
43. Humbert, P., et al., Ulcères de jambe présentant des signes locaux d'infection : Intérêt du pansement Biatain argent. Rev. francoph. gériatr. gérontol, 2006. 13(124): p.185-192.
44. Meaume, S., et al., Evaluation of a silver-releasing hydroalginate dressing in chronic wounds with signs of local infection. J Wound Care, 2005. 14(9): p. 411-9.
45. Cutting, K.F. and R. White, Defined and refined: criteria for identifying wound infection revisited. Br J Community Nurs, 2004. 9(3): p. S6-15.
46. Tomaselli, N., The role of topical silver preparations in wound healing. J Wound Ostomy Continence Nurs, 2006. 33(4): p. 367-78.
47. Warriner, R. and R. Burrell, Infection and the chronic wound: a focus on silver. Adv Skin Wound Care, 2005. 18 Suppl 1: p. 2-12.
48. Lansdown, A.B., et al., Silver absorption and antibacterial efficacy of silver dressings.J Wound Care, 2005. 14(4): p. 155-60.
49. Ovington, L.G., The truth about silver. Ostomy Wound Manage, 2004. 50(9A Suppl): p. 1S-10S.
50. Lansdown, A.B., Silver. I: Its antibacterial properties and mechanism of action. J Wound Care, 2002. 11(4): p. 125-30.
51. Bhol, K.C., J. Alroy, and P.J. Schechter, Anti-inflammatory effect of topical nanocrystalline silver cream on allergic contact dermatitis in a guinea pig model. Clin Exp Dermatol, 2004. 29(3): p. 282-7.
52. Bhol, K.C. and P.J. Schechter, Topical nanocrystalline silver cream suppresses inflammatory cytokines and induces apoptosis of inflammatory cells in a murine model of allergic contact dermatitis. Br J Dermatol, 2005. 152(6): p. 1235-42.
53. Petersen, T.K., In vivo pharmacological disease models for psoriasis and atopic dermatitis in drug discovery. Basic Clin Pharmacol Toxicol., 2006. 99(2): p. 104-15.
54. Gutermuth, J., et al., Mouse models of atopic eczema critically evaluated. Int Arch Allergy Immunol., 2004. 135(3): p. 262-76. Epub 2004 Nov 10.
55. Akhavan, A. and S.R. Cohen, The relationship between atopic dermatitis and contact dermatitis. Clin Dermatol, 2003. 21(2): p. 158-62.
56. Corsini, E. and C.L. Galli, Epidermal cytokines in experimental contact dermatitis.Toxicology., 2000. 142(3): p. 203-11.
57. Elias, P.M., L.C. Wood, and K.R. Feingold, Epidermal pathogenesis of inflammatory dermatoses. Am J Contact Dermat., 1999. 10(3): p. 119-26.
58. Bhol, K.C. and P.J. Schechter, Effects of Nanocrystalline Silver (NPI 32101) in a Rat Model of Ulcerative Colitis. Dig Dis Sci, 2007. 52(10): p. 2732-42.
59. Bowler, P.G., Wound pathophysiology, infection and therapeutic options. Ann Med, 2002. 34(6): p. 419-27.
60. J.C. Kerihuel, The Economic Impact of using Silver Releasing Dressings in the Management of Chronic Wounds: have we the Required Evidence to Conduct such Evaluations? The Exemple of VLU, october 2008. N°2 Journal of Wound Technology, p.69
61. Schultz, G.S., et al., Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. Wound Repair Regen, 2003. 11 Suppl 1: p. S1-S28.
62. Lazareth I et al. The role of a silver releasing lipido-colloid contact layer in venous leg ulcers presenting inflammatory signs suggesting heavy bacterial colonization : results of a randomised controlled study. Wounds 2008;20(6):158-166.

Notes

Retrouvez toutes les informations sur nos produits :

www.URGOmedical.fr

133_CB - 03/13 - Fabricant : Laboratoires URGO

URGO MEDICAL